

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 15/11**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER, Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) **Anwalt: GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) **Erfinder; und**

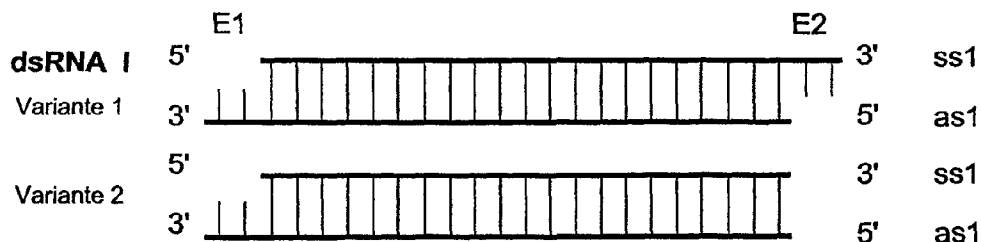
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SP, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title**: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) **Bezeichnung**: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) **Abstract**: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) **Zusammenfassung**: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

10

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

20

25

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

30

35

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens
15 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/	SQ148	+
	S1B	SQ149	
2	S1A/	SQ148 (überstehende Enden)	+++
	S4B	SQ159	
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
 ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
 Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
 tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
 modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
 bition der Genexpression wurden transient transfizierte
 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
 (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
 und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
 Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
 verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
 in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
 hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
 (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 $\mu\text{g/ml}$, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 μl Wachstumsmedium ausgesät.

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 μg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 μl . Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 μg Plasmid-DNA 1 μl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 μl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 μg Plasmid-DNA 0,5 μl Lipofectamine in insgesamt 10 μl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 μl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 μl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 μl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt.
Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30
min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut
zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete
5 Pellet wurde in 30 µl RNA-Gelauftragungspuffer (7 M Harnstoff, 1
x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraa-
cetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol)
aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, dena-
turierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE)
durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf her-
gestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige
Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1,
15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g
EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit
Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 µl TEMED
(N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 µl 10% APS (Am-
moniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur
(Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei
konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde
1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden
die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt
25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin)
abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen.
Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß
von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raum-
temperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all
30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit
200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und
die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für
45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentations-
system Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll.-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10 Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.
10

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylen-diamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 μ m Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinase, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
---------------------	----------------	--	--------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

30

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

10

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-

25

30 Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS*
Lett. 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-*
als of Oncology 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

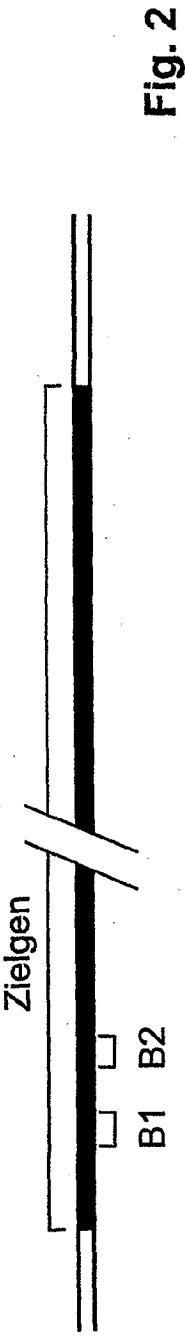
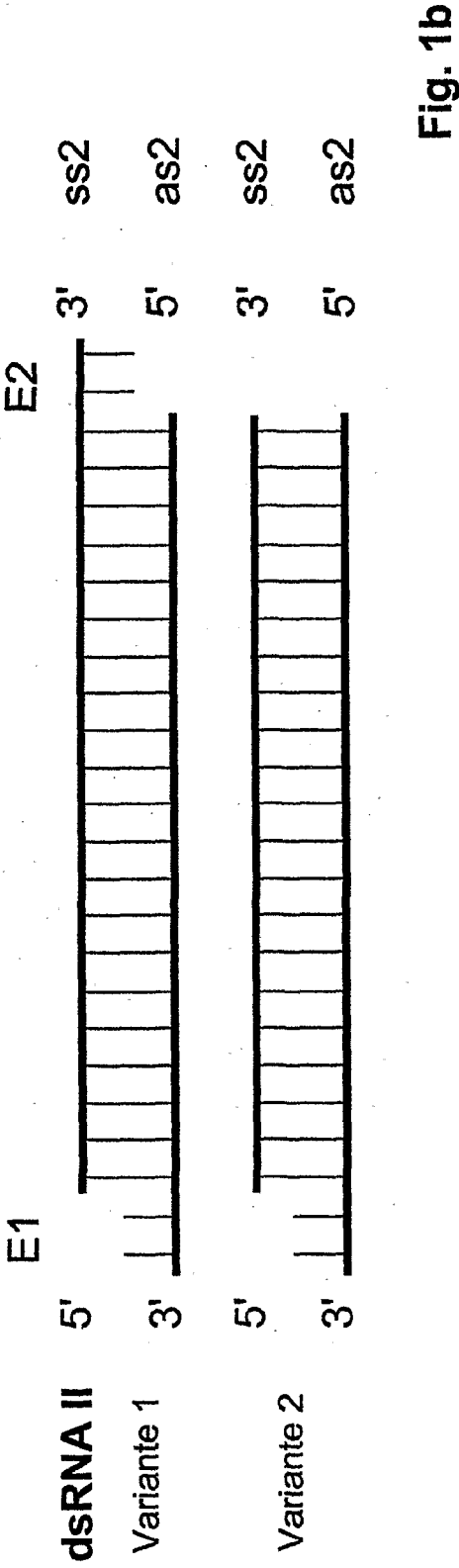
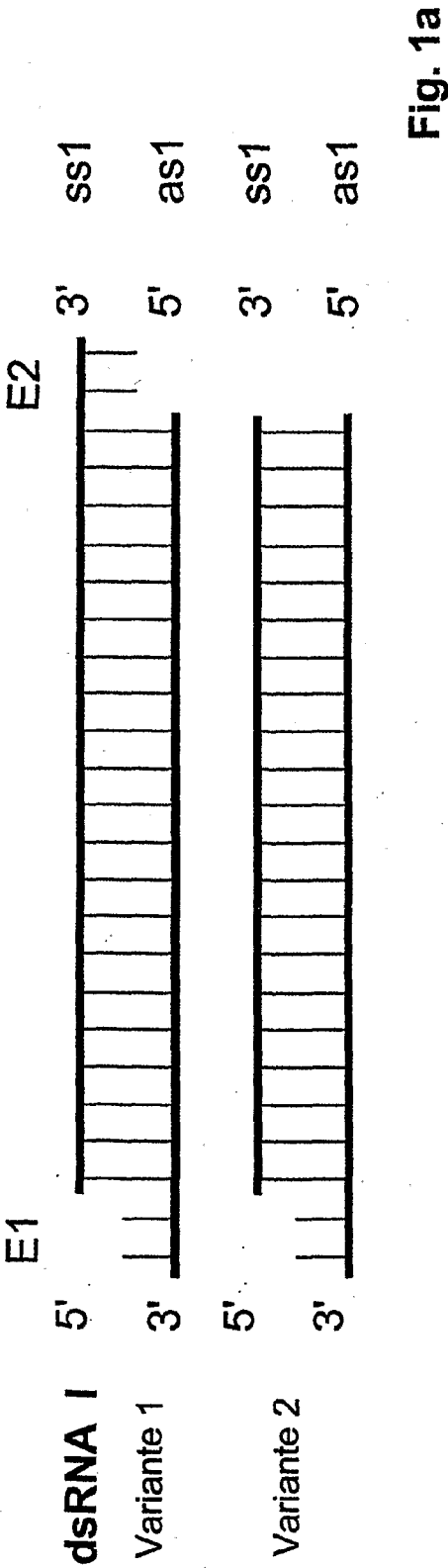
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.



2/20

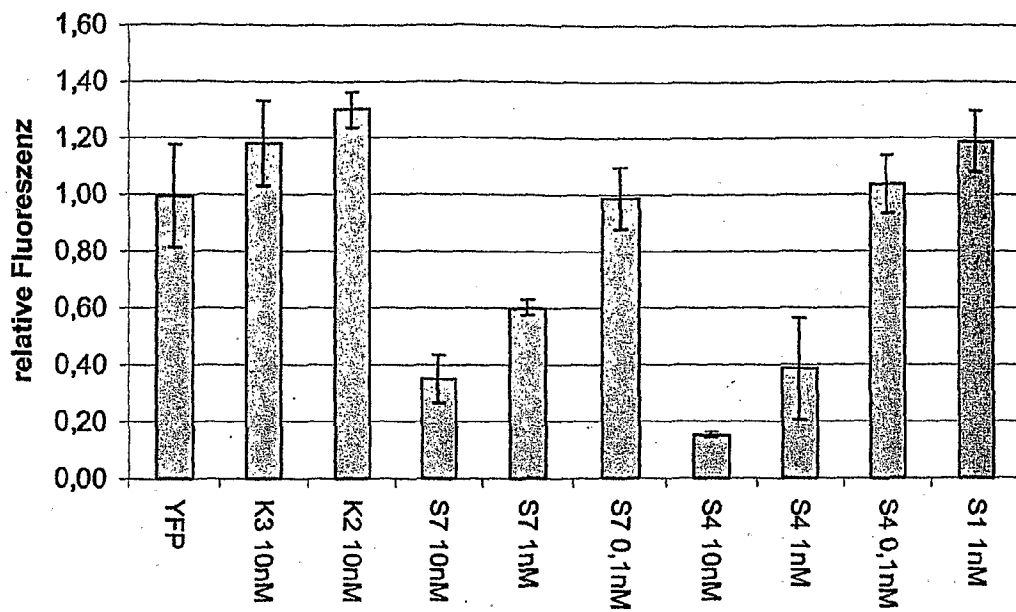


Fig. 3

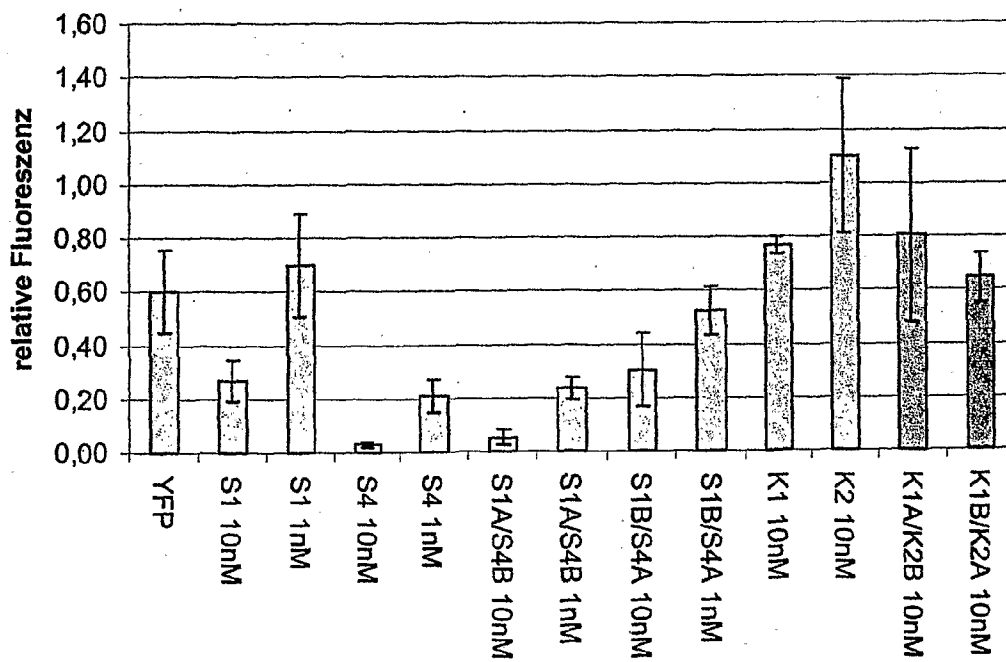


Fig. 4

3/20

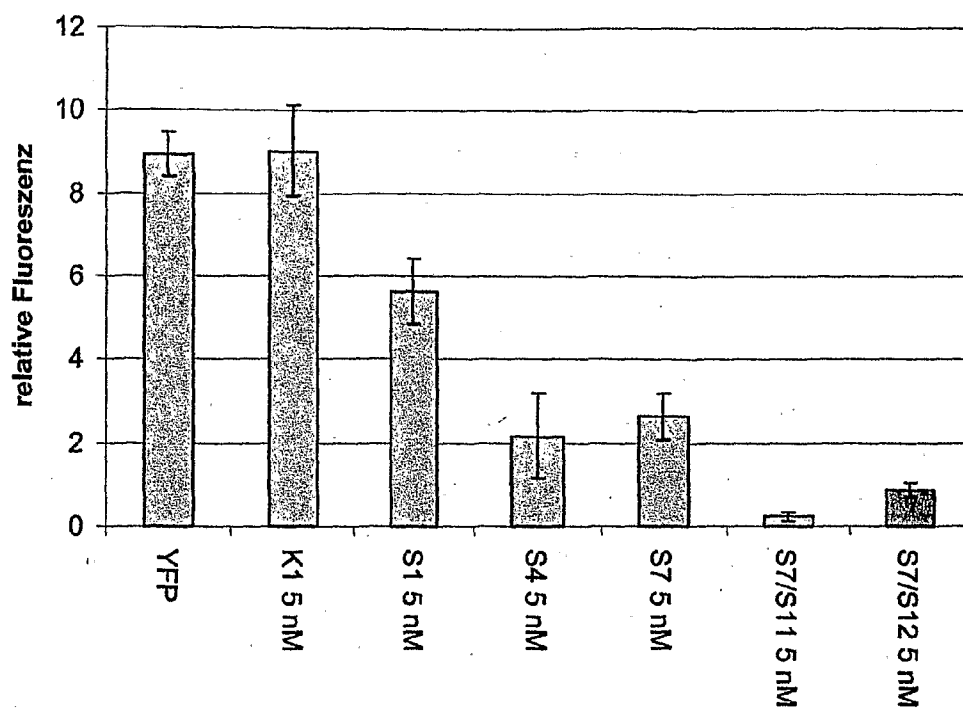


Fig. 5

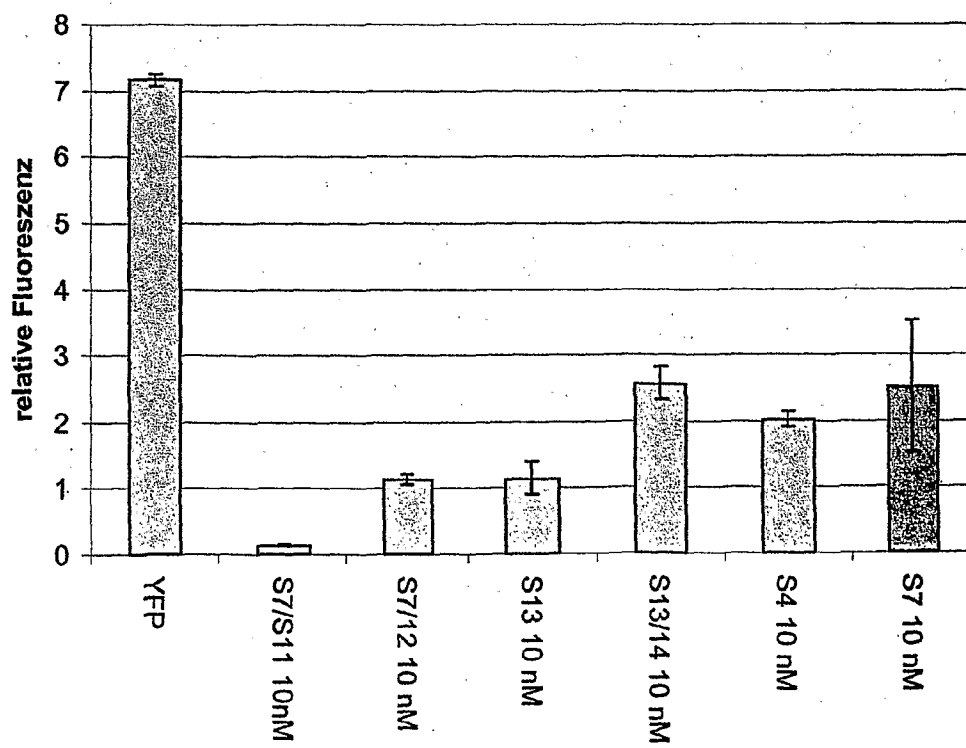


Fig. 6

4/20

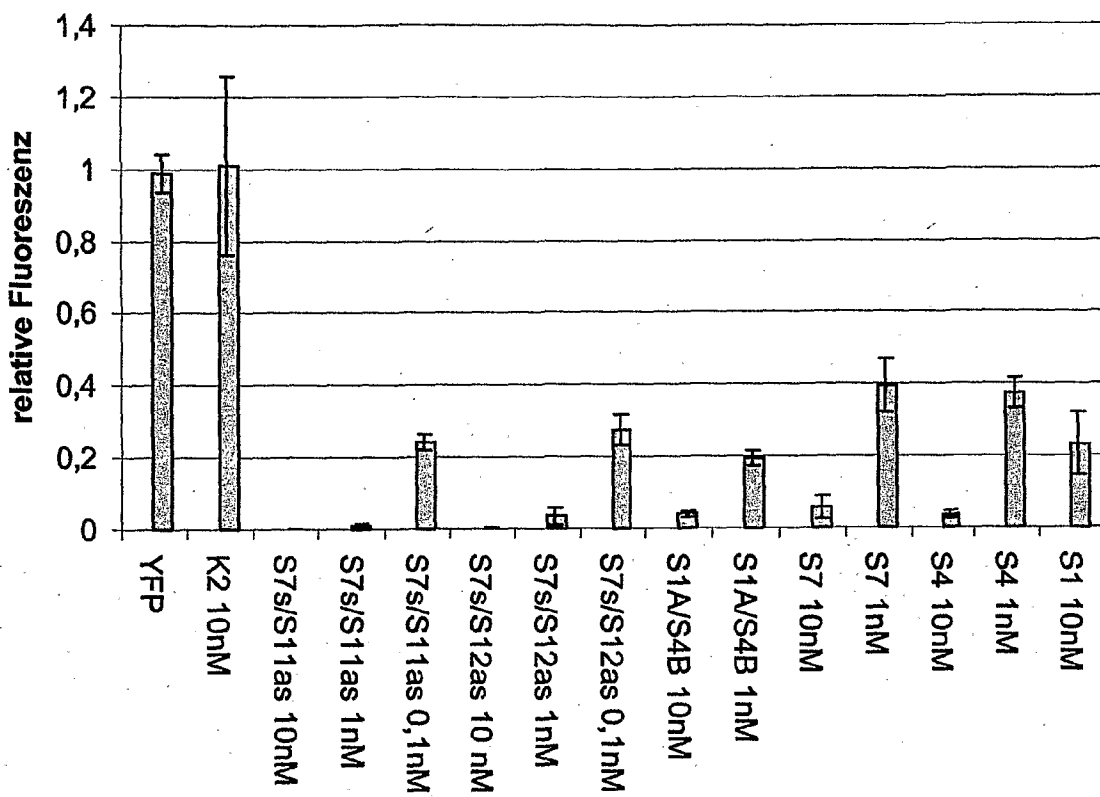


Fig. 7

5/20

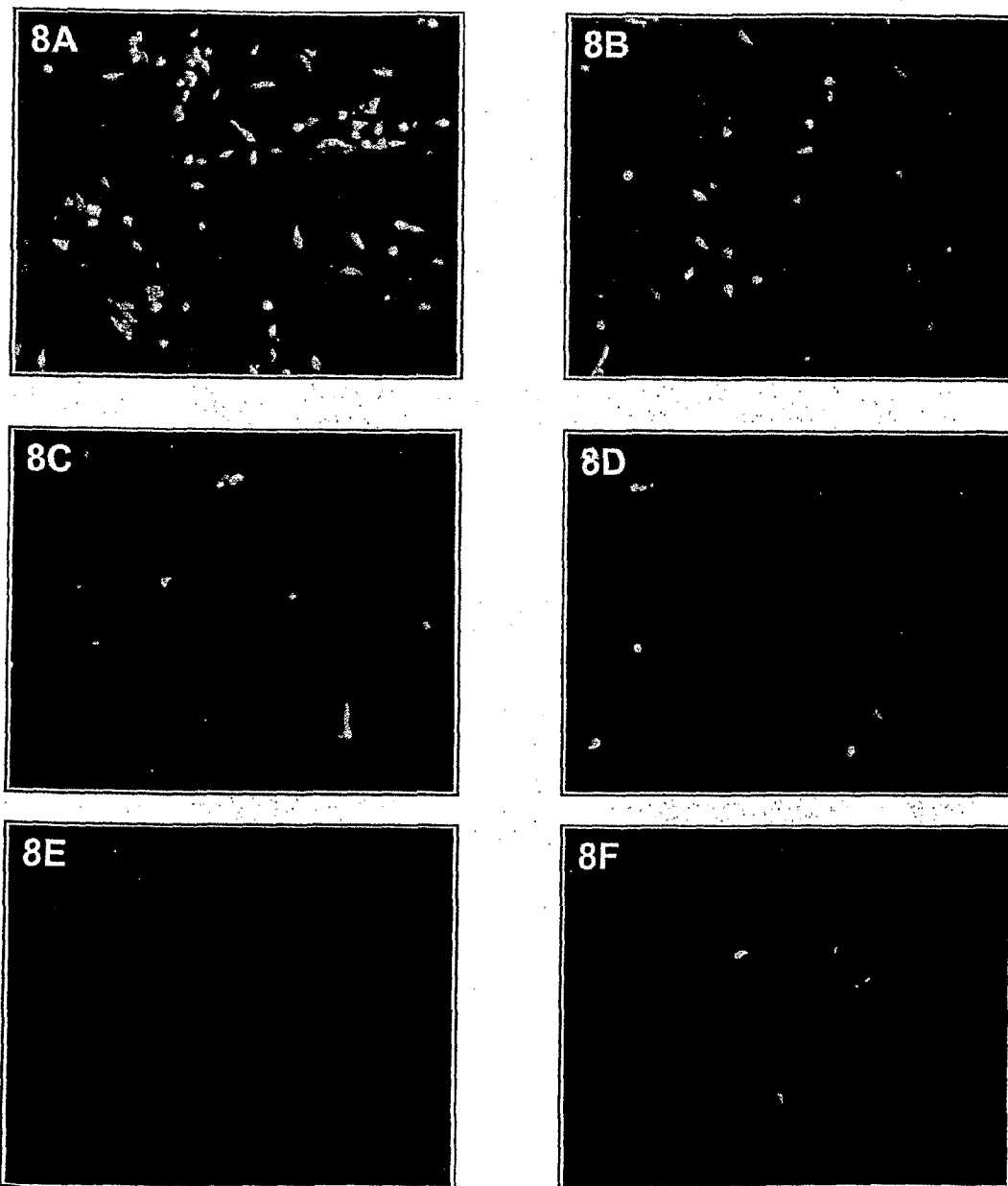


Fig. 8

6/20

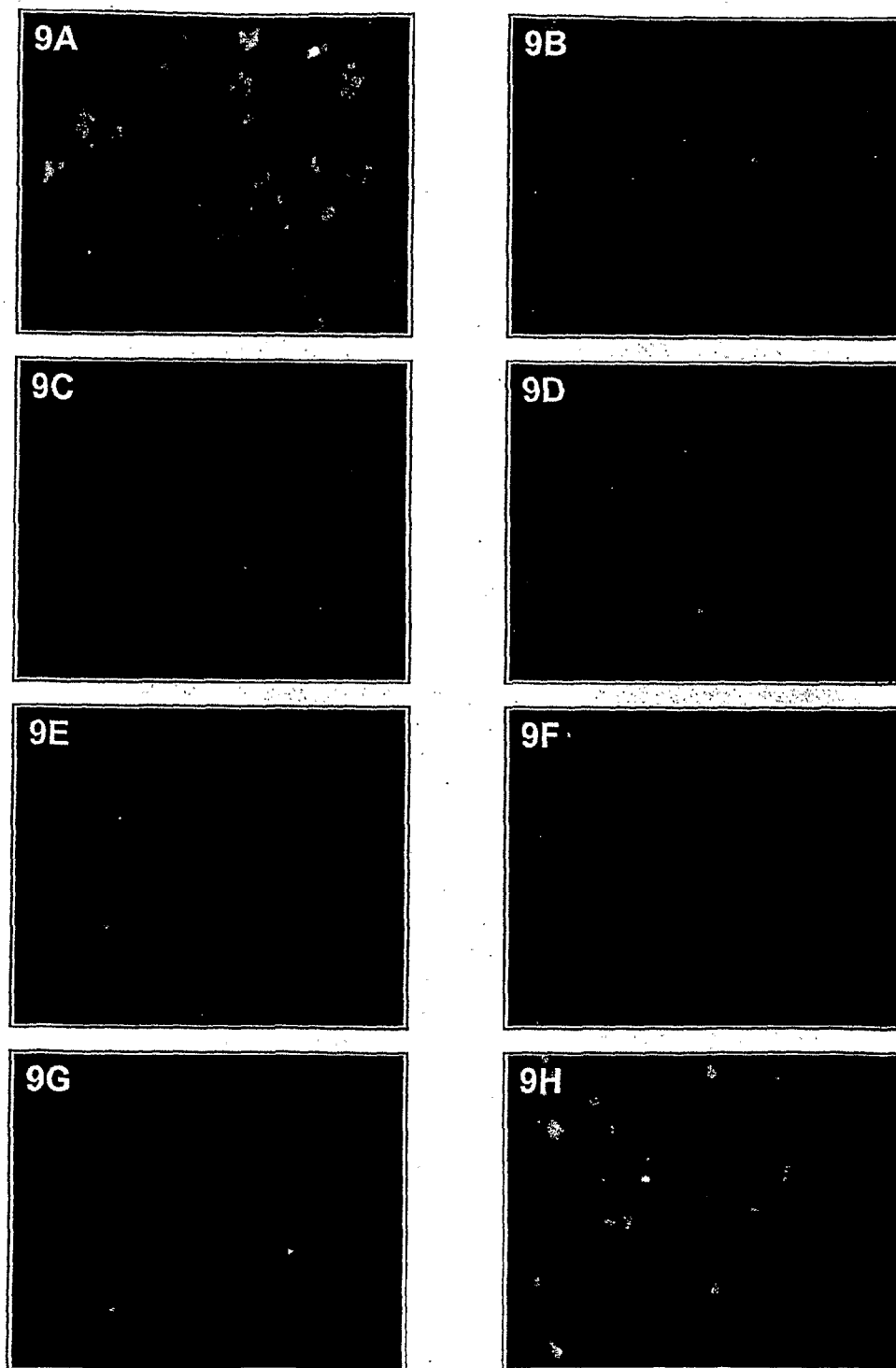


Fig. 9

7/20

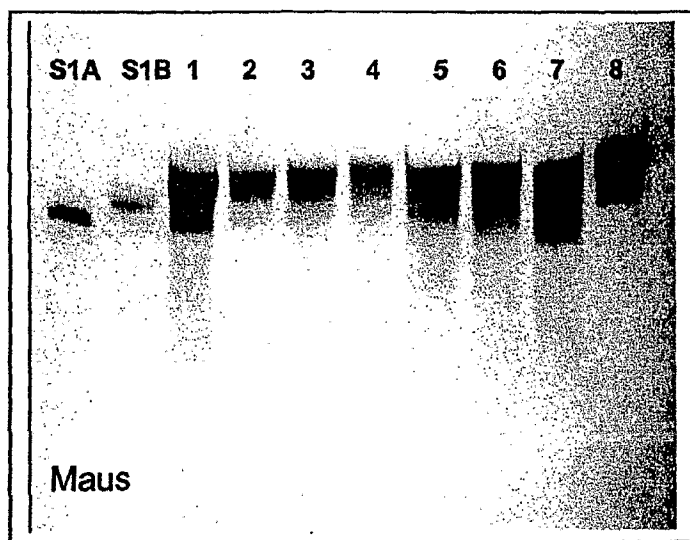


Fig. 10

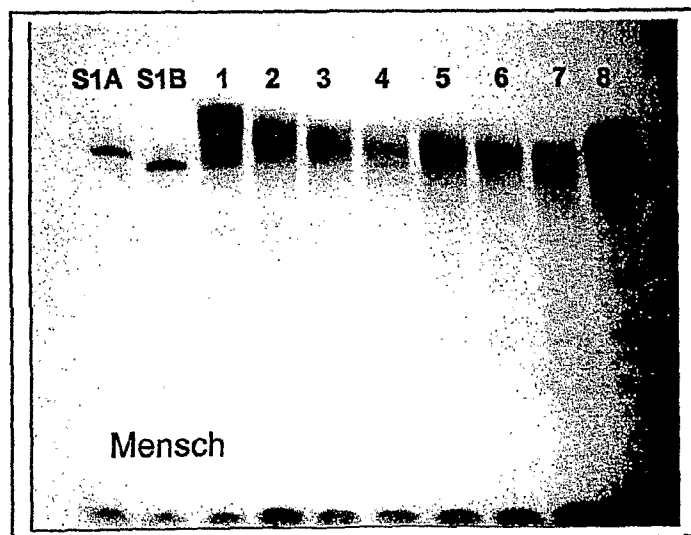


Fig. 11

8/20

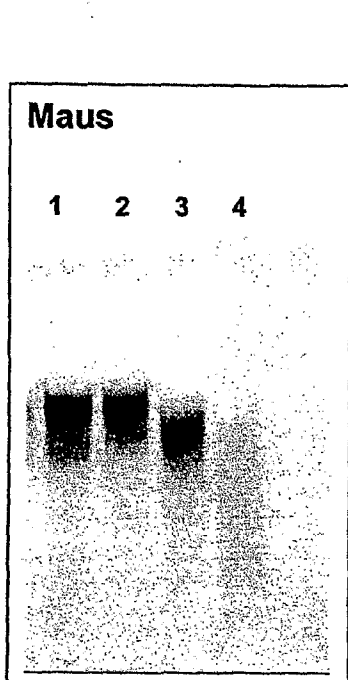


Fig. 12

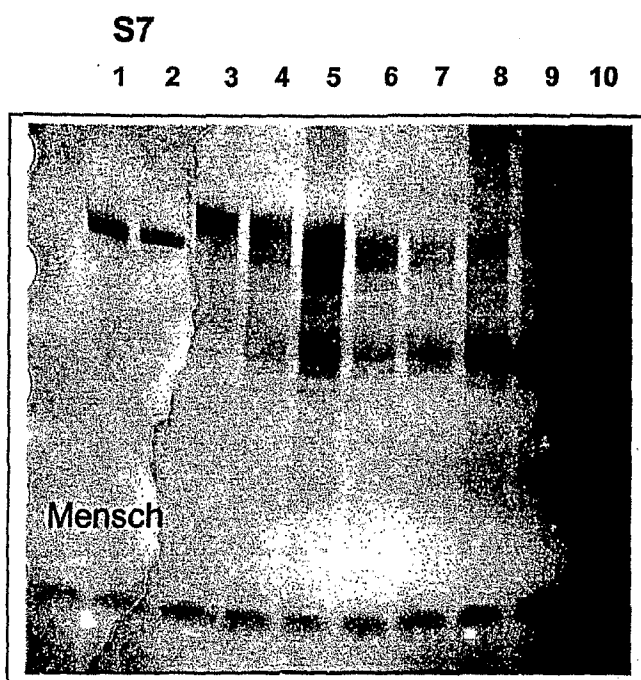


Fig. 13

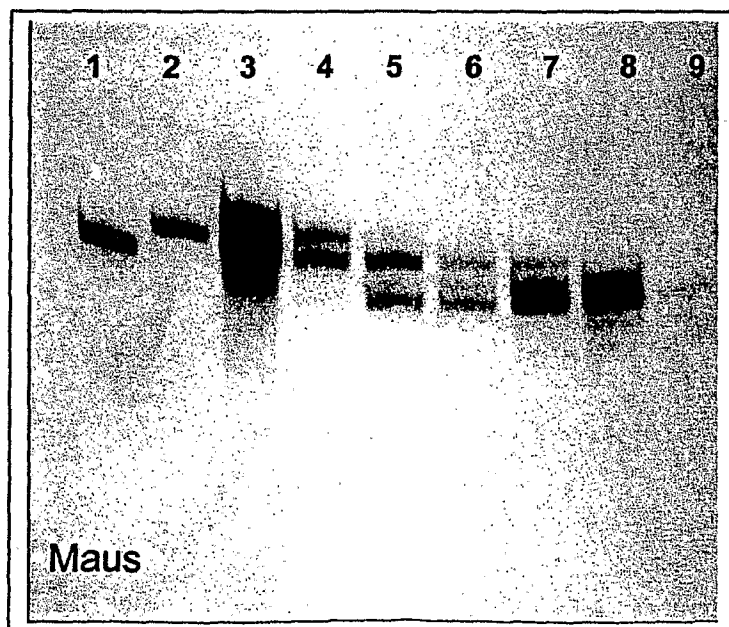


Fig. 14

9/20

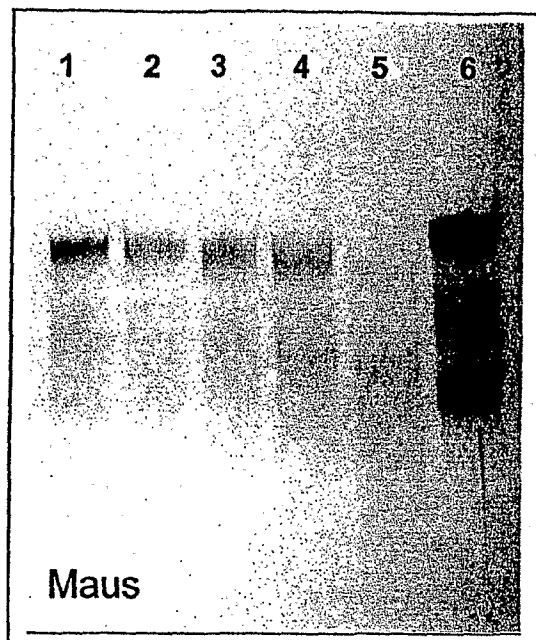


Fig. 15

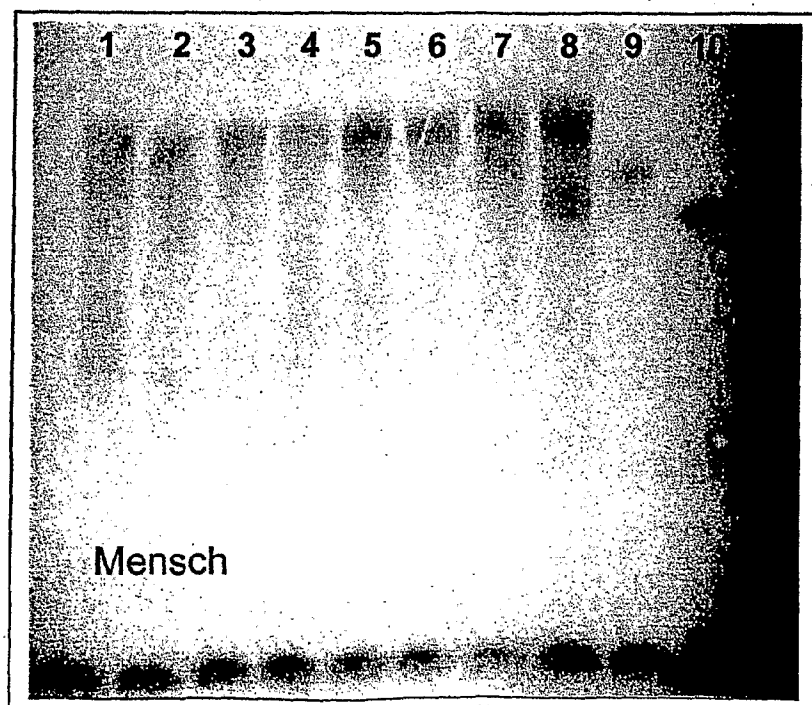


Fig. 16

10/20

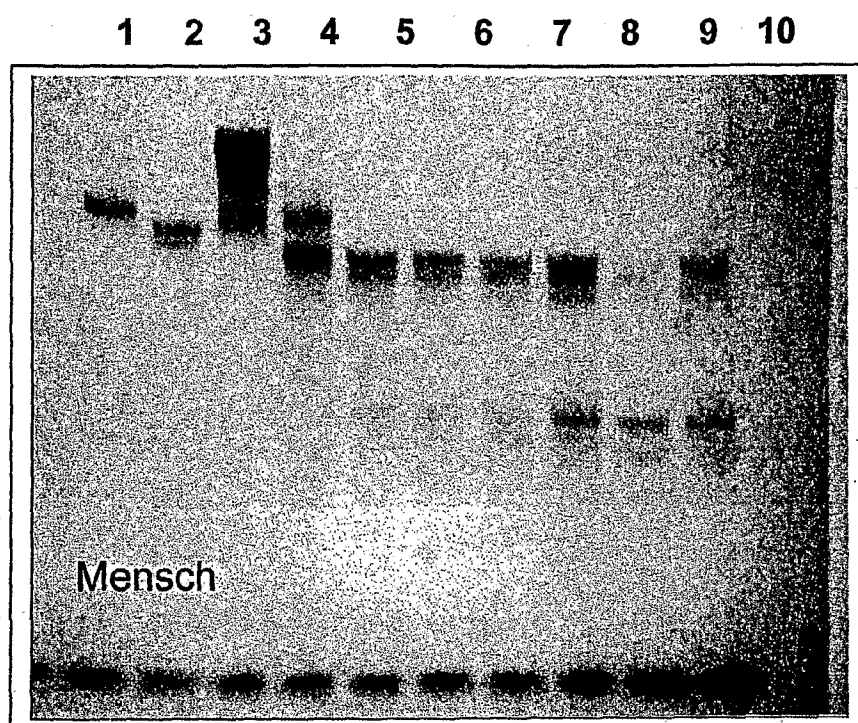


Fig. 17

11/20

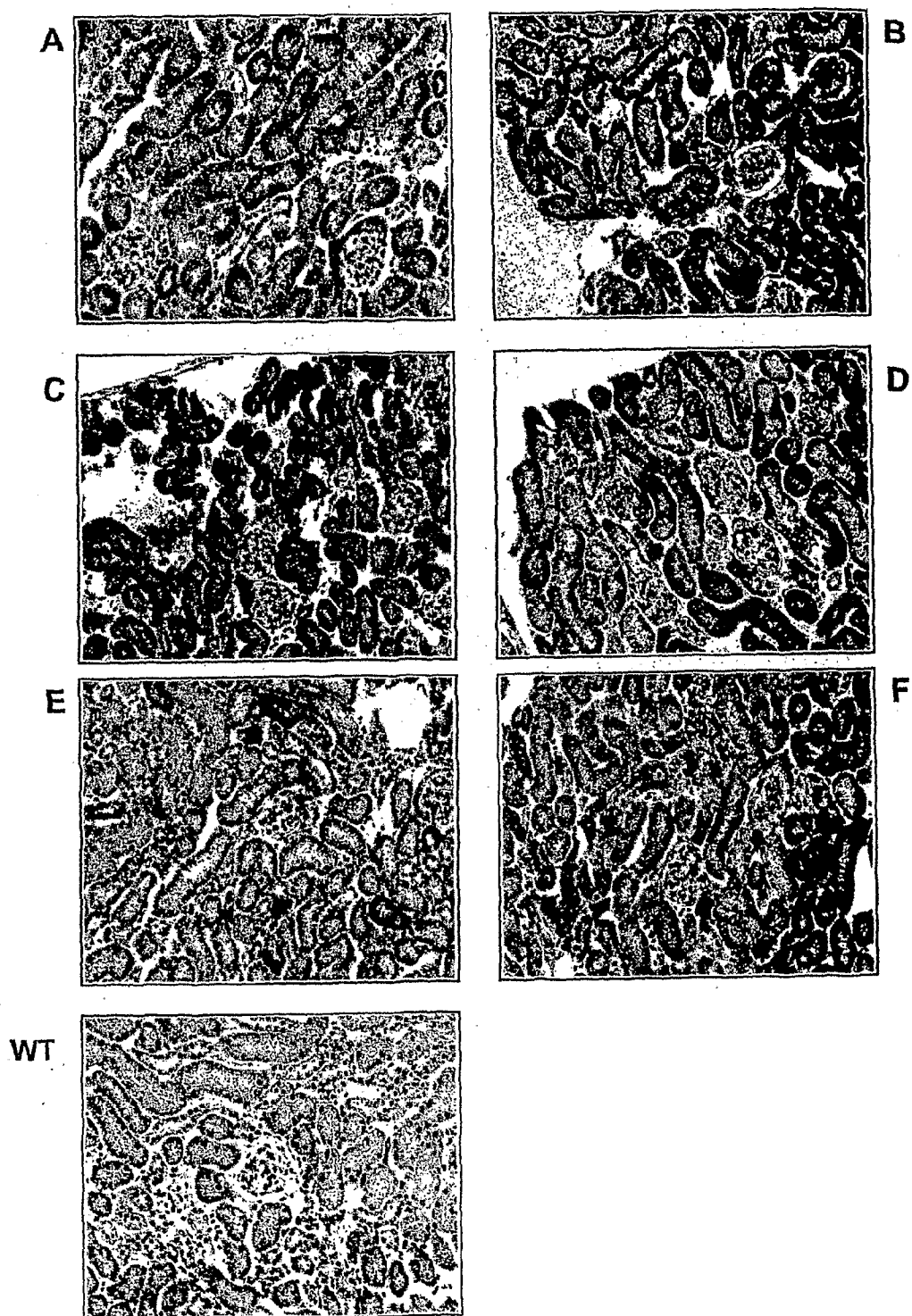


Fig. 18

12/20

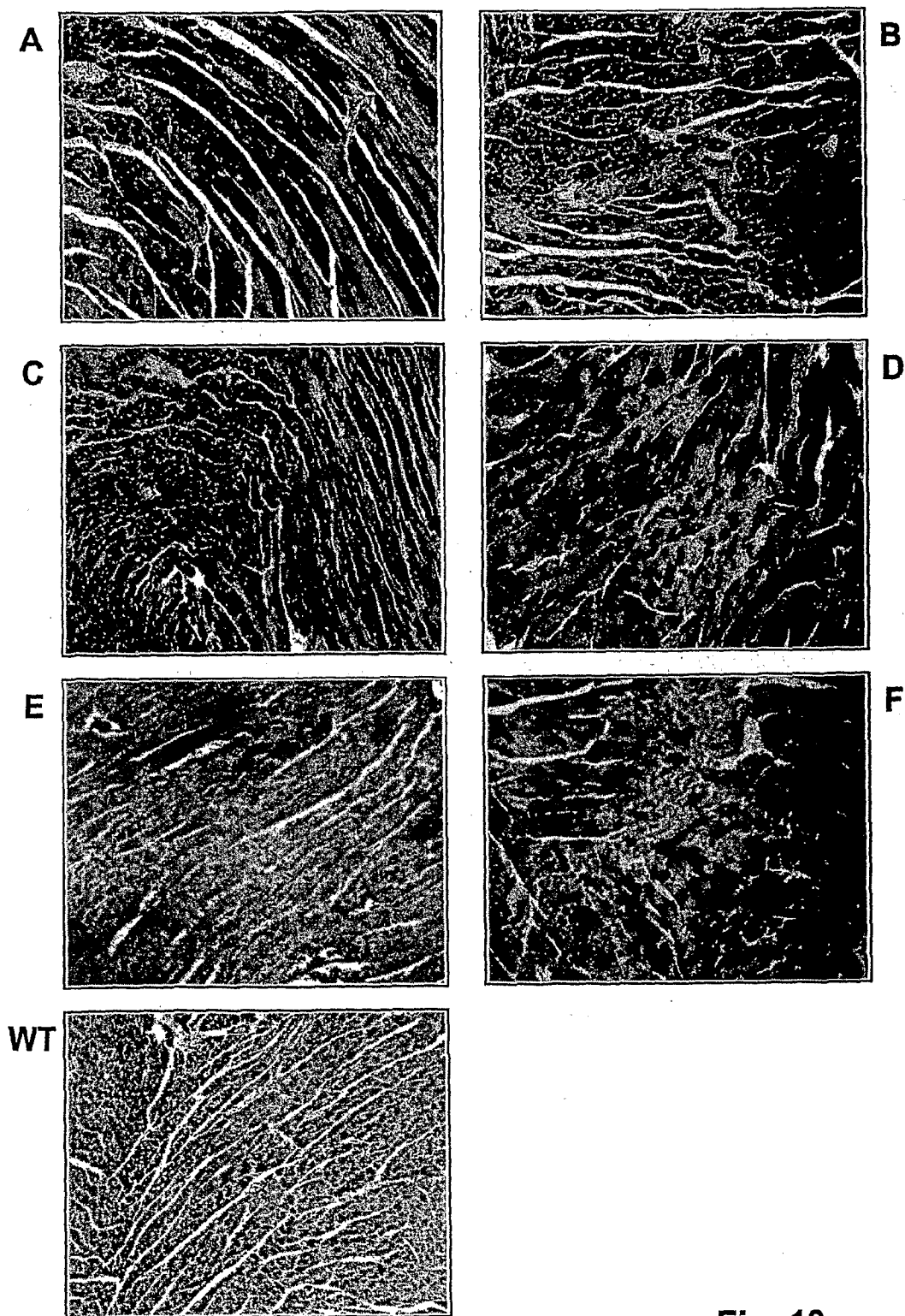


Fig. 19

13/20

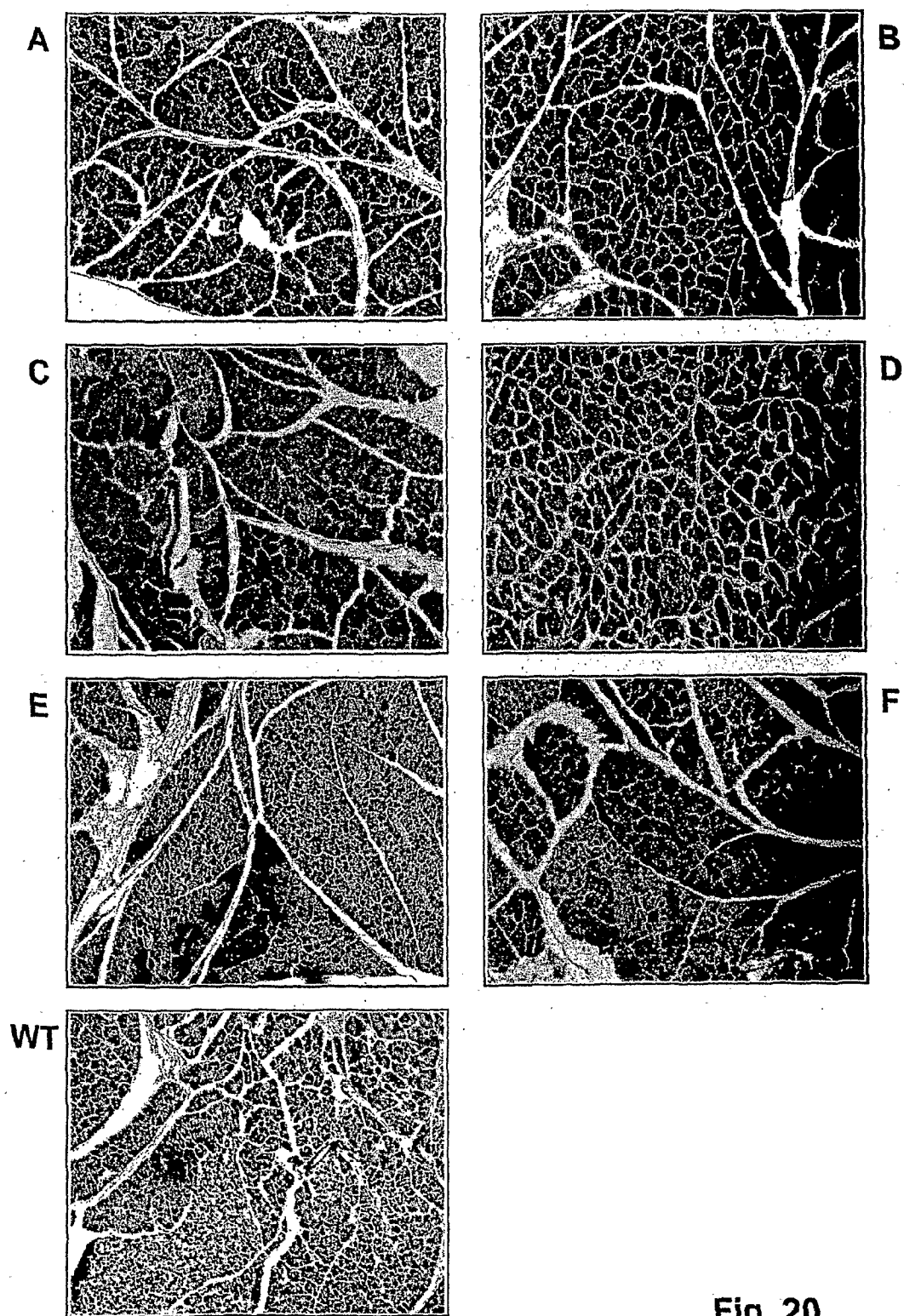


Fig. 20

14/20

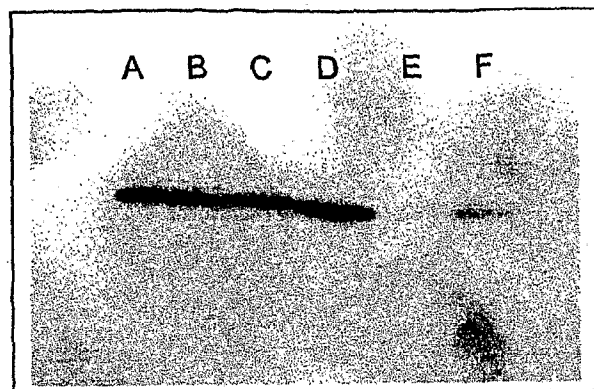


Fig. 21

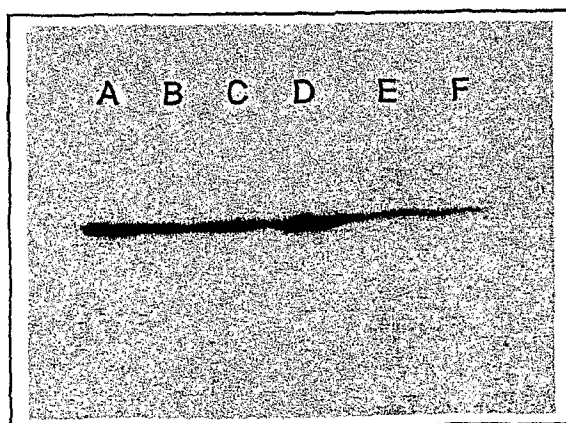


Fig. 22

15/20

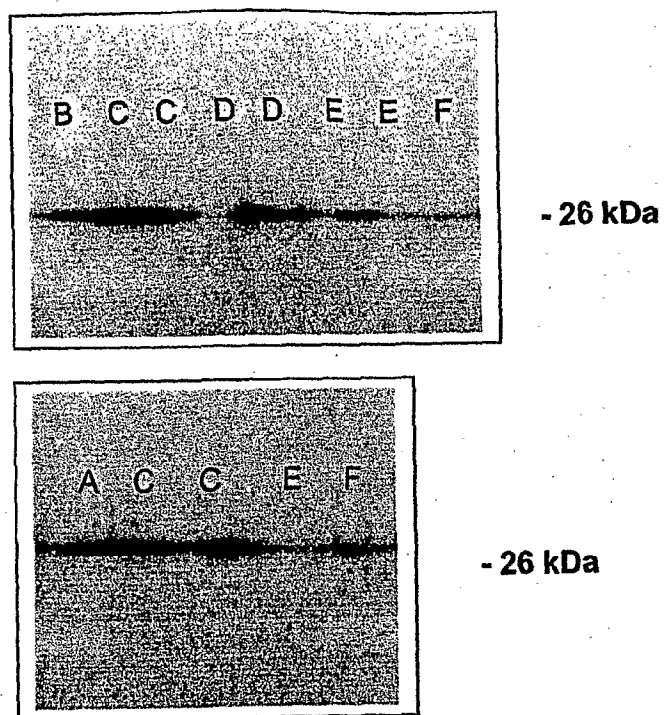


Fig. 23

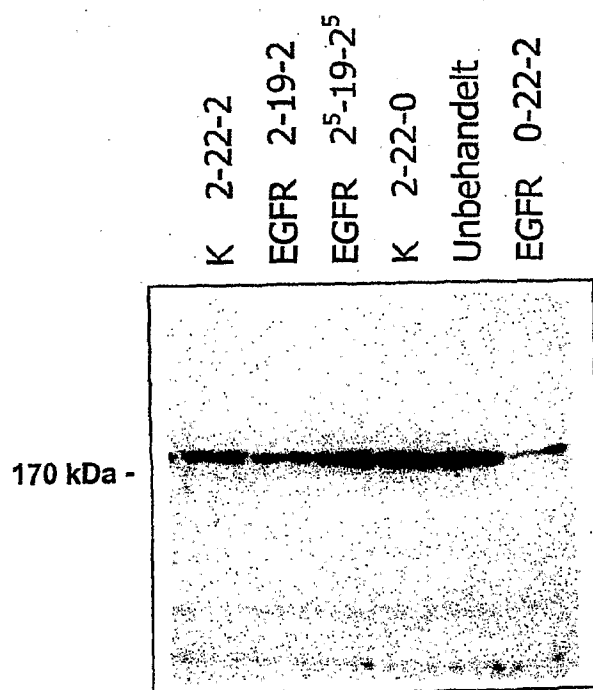


Fig. 24

16/20

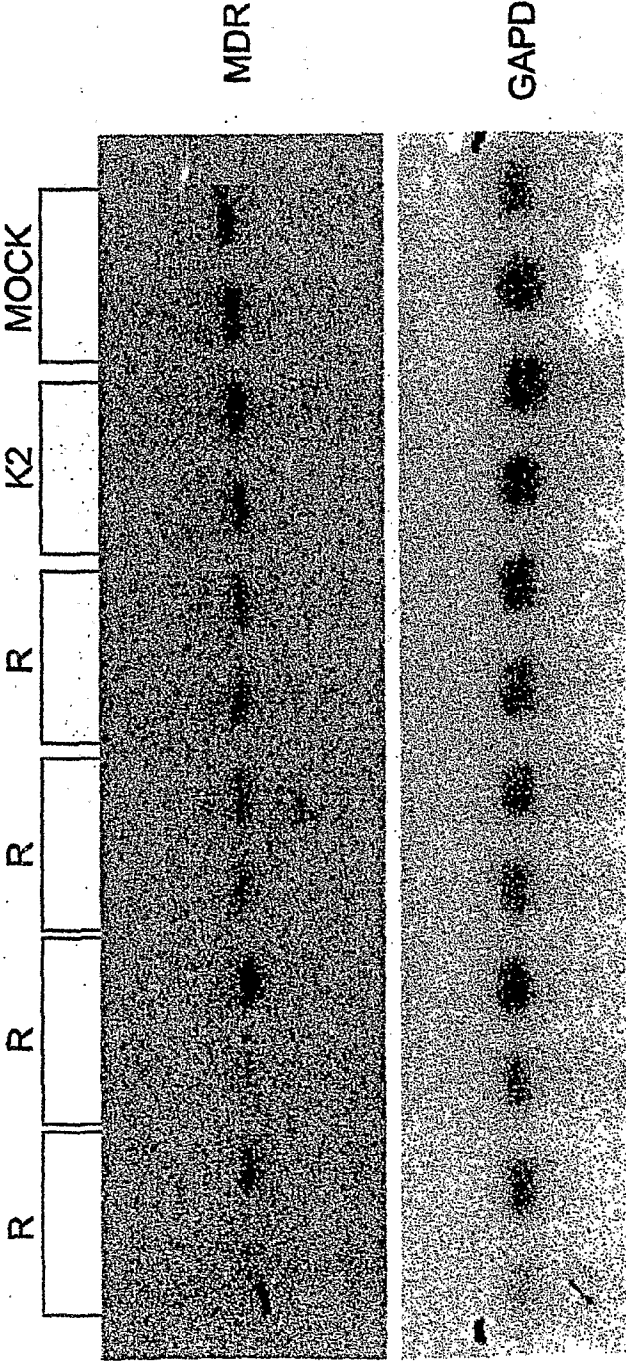


Fig. 25a

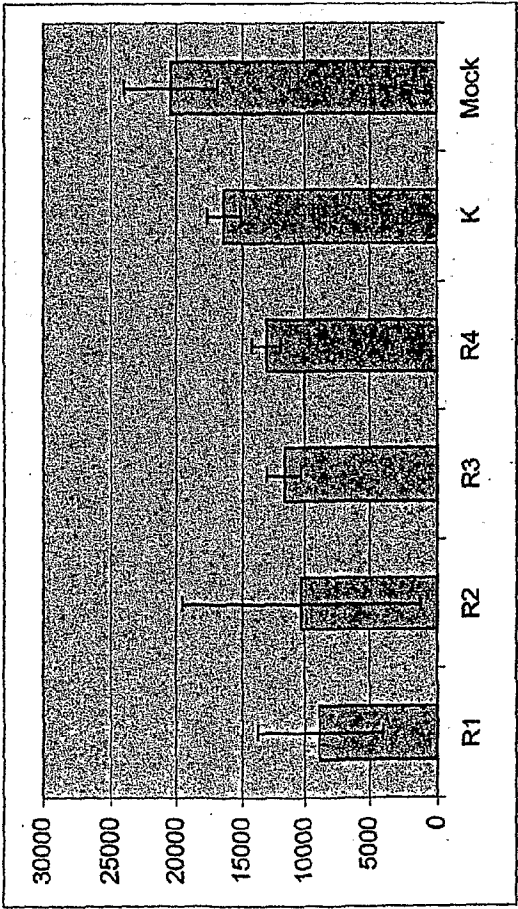


Fig. 25b

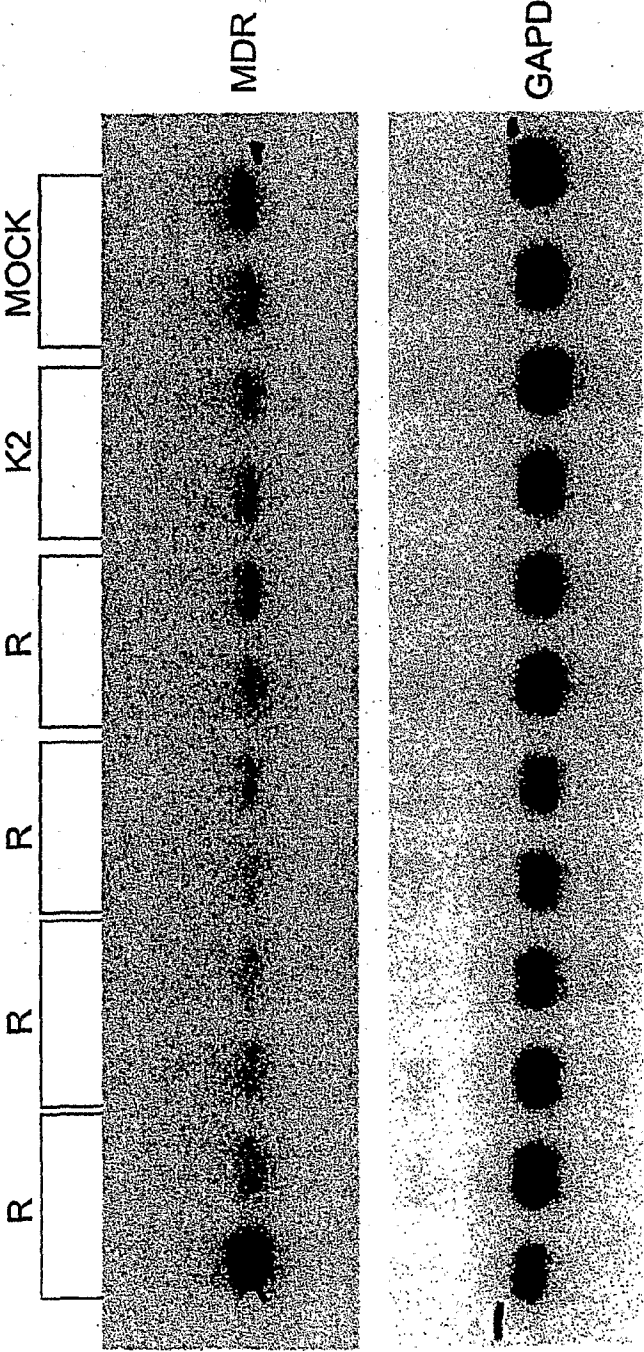


Fig. 26a

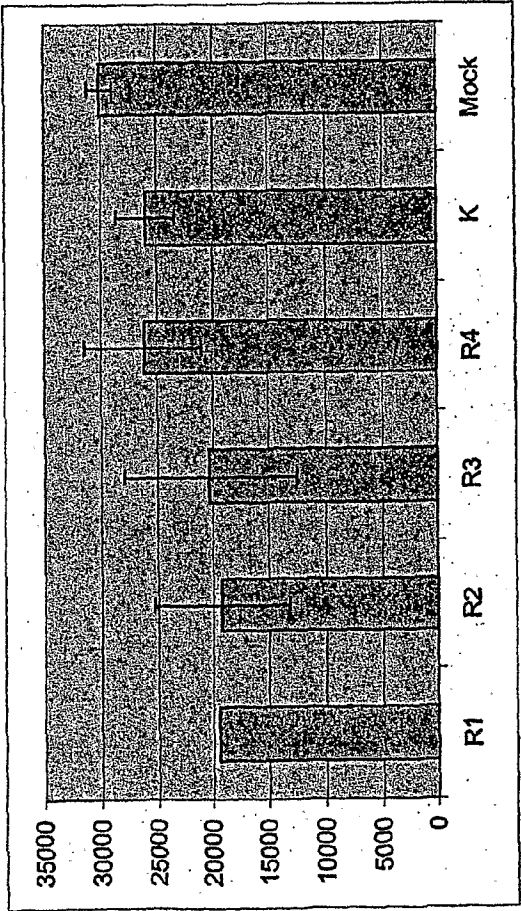


Fig. 26b

20/20

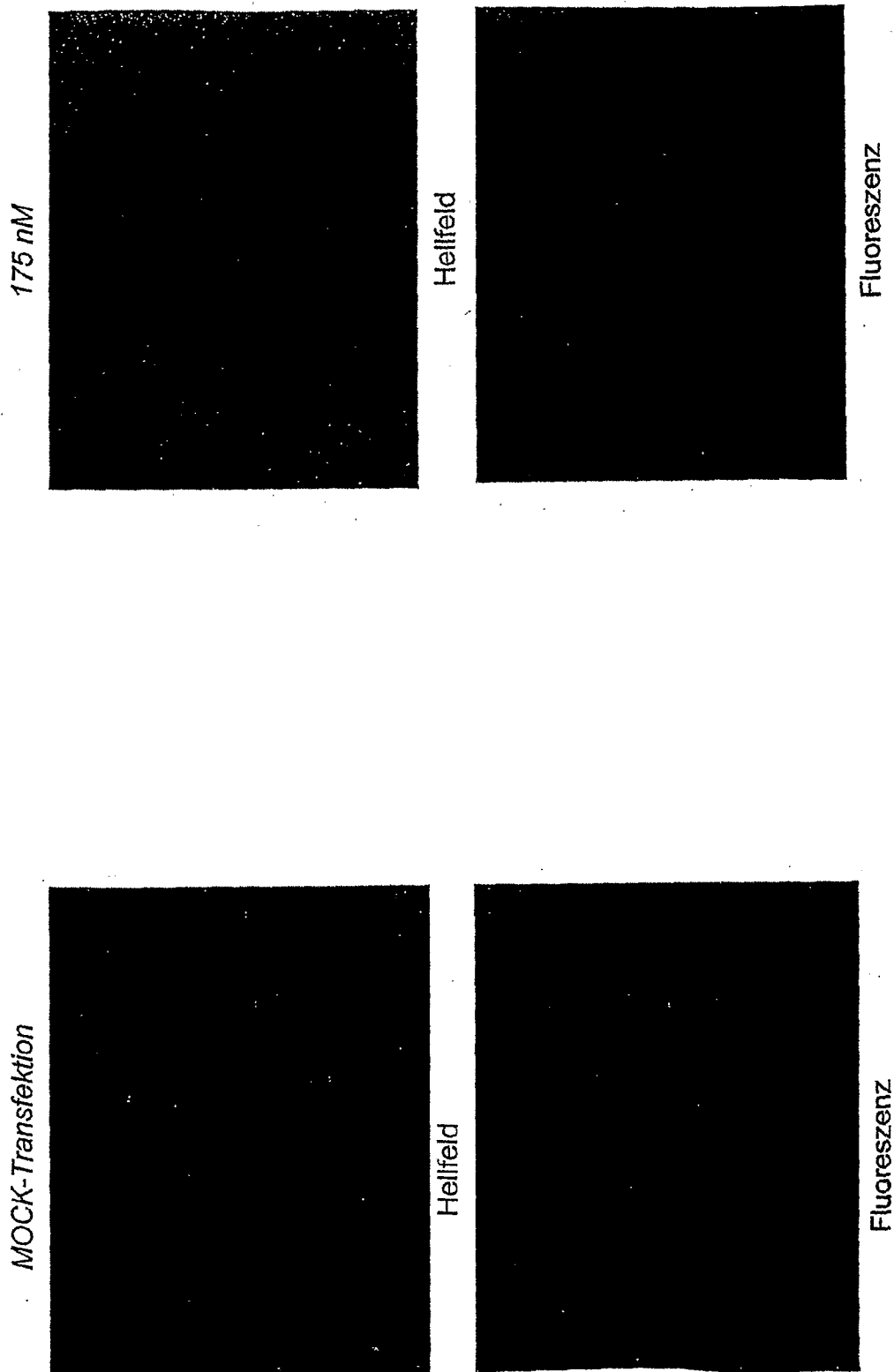


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccgggggccc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacctgct	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggttaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tgggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
ccgcgtgggt	tgggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cgggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcgctg	gcgaagcatg	tgttgccctg	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccctc	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaa	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggcccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcagtgtcaa	tggccttgaa	cottatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcggggtcc	cggccccgaa	gccttggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacgggtacc	agatggttct	agaaccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtcog	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tgggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
acctccaggc	atacaggagg	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccccg	aggctggtct	1860
aattttccct	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagttttg gggaaagtgtg tggaggggacc ctcagggtccc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggcc agtgggtggaa cttcccttcga 2040
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcataatc tgcattctgga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaattgcagc cctggatgcc 2160
 ttcttgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgacttttg cctgactcgc 2340
 ctcttgatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttg 2400
 10 acagccctg aagccattgc ccacggatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggaggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttg cccctcctgt ggactgccct 2580
 gcccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctggggacc 2700
 attgccact tgacccccag ggtgactctt cgctgccea gcctgagtgg ctccagatgg 2760
 15 atcccgatc gaaccgtctc tgagtggctc tgatccatac gcatgaaacg ctacatcctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgtgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

30 <400> 2
 gaagttgccc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 60
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt gccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
 35 gcgcagggca aggaagtgg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggtg 240
 ctccacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actcgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 40 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtccgt ggggcccgtc acccgcaaag gcttctacct ggccctccag 660
 gatatacggg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg gccctggcca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780
 gctactgtgg ccgacacctg tgtggacctg ccctgggggg caccgggggg tgaagagccc 840
 45 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctgggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaagggtga ggatgcctgc caggcctgct cgcctggatt ttttaagttt 960
 gaggcacatc agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggg 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctccaggacc agcgtcgatg 1080
 ccttgcaac gacccccctc cggccacac tacctcacag ccgtgggcat gggtgccaag 1140
 50 gtggagctgc gctggagccc ccctcaggac agcgggggccc gcgaggacat tgtctacagc 1200
 gtcacctgcy aacagtgtc gcccagatct ggggaatgcy ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440
 55 ctggaggggc gcagaccac ctcgcttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac gcgaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560
 gtgcgcgcga ccgagggttt ctcctgtacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
 ctgggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 ttccagacgc tgtcccggga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 60 ggtgtggtcc tgcctctggt gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 aaccagcgtg ccgcccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catactgtga ccccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgcccggg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cagcaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tocgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaa 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctctg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctoggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggtgtcg gctgcccggc caccagaagc gcatcgctta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctacagctgt ctgtttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctacttg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctgggct ggatctctta tocatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggctcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcctgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagtcctctg tggaggttag aggtcttgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttccctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctccc ctcgacagtt tggactcacc aacaccaagg tgacagtga agacctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcctg ggtcagcatc acaactaatc aggtctgtcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcagggaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaattccga gcccggaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtggcca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttt gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atattccattg ataaaagtgtg tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgctta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgtttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgccc a gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tccaggggata gcactctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgtctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtgt 2280
 aaggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttatata 2340
 10 acaagaggag ggaagatccc aatcaggtgg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cccccccat ggactgccc a gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tgccagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttcttcttg accaaagcaa tgtggatata tctaccttc gcacaacagg tgactggctt 2760
 aatgggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtgggtggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
 gttcccggtg aaa 2953
 20 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578
 30 <400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaacccagc 60
 cagaataaact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggaactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcaccca agtggacatt 300
 ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tggctttttca ggatgtgggg gcctgcacgc ccctgggtatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcctga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgccctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaaagctt caaaattgga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaag gccaccccca cagctactct 720
 gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgctctta tgcctgcac cgtctcccca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
 atttctctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgcccagacc 960
 tgtggaagtg ggggtccacta cccccacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcttagctca taccatttac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagtg 1080
 50 tccaaatata accctaacc cagaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggtgtg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagtctgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaacctct cacttctctat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440
 attggagatg gggctaaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgtgt 1500
 gtggtaattc tctgtcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaataa cagtaaaagg 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcattc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctgggtat 1800
 acagacaaac agaggagaga cttctgtagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

ccgaacatca ttcacttggga aggcgtgggtc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcttcagga aaaatgatgg cagatttaca 1980
 gtcatctcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcacgtgga tctggccgca cggaaacatcc tggatgaacag caacttgggtc 2100
 5 tgcaaagtgt ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccaggg gtggcaagat tcctatccgg tggactggcg cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgatgtcg 2280
 tacggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc ccatttggcg tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctcccttgaa ttctctgctg tggatcagc gggcgattgg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctgagggctg tgggtgcagt gaaccaggag gacctggcaa gaattggtat cacagccatc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gaggcagtgc caggcaatgc gaacccaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgct ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5

30 atgggtttttc aaactcggta cccttcattg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgcg aaggaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttccctc ccacccaatg ggtgggaaga aattagtggg 180
 ttggatgaga actataccccc gatacgaaca tactcaggtg gccaaagtcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gattttttgta 300
 gaattgaaat tcaccctgag ggattgtaac agtcttctct gagtactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacatttta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttacca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttgggttc tgtcaaagtg 600
 tactacaaga agtgctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtgcagaag gagaatggtt agtgcccatt 780
 ggaaaatgta tctgcaaagc aggtaccag caaaaaggag acacttgtga accctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctcggtgtcc aactcacagt 900
 ttttctgata aagaagcttc ctccagatgt atgggtatta cagggtcca 960
 45 tctgaccacac catacgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttggaa tggagtcctc ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgtgtcagtt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140
 ccctgtggga gtaacatttg atacatgccc cagcagactg gattagaggga taactatgtc 1200
 actgtctatg acctgctagc ccacgctaatt tatacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgtgctg tcagtatcac cactggctcaa 1320
 gcagctccct cgcaagtgag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380
 ctttctggtc aggaaccaga gcatcccaat ggagtcac caagaatga aatcaagtat 1440
 tacgagaaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggttatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagg agctacaggt 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680
 gttgctgtag ctgggaccat ctttttgggt ttcatgggtt ttggcttcat cattgggaga 1740
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcagtg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcaccaaacc ctacattgac cctgaaacct atgaggacct aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tgcceaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattggg 1920
 gcaggagaat tcgggtgaagt ctgagtgcc cgtttgaaac ttccaggga aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaaccct gaaagttggg tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaatg	ttgtccattt	ggaaggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcatttctca	ggaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
5	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggtt	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggtggaaa	aattccagta	2400
	agggtggacg	caccggaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
10	tcaaatcaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	cmetaatttg	aacagatagt	tggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaacc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtagggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaactactct	2760
	gatttcaacta	ctgtttgttc	agtgtggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
15	aaagataatt	tcacggcgag	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
20	<210> 6						
	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrottr	tanmymms	chbmrdtrn	tdstretgrn	60
	hdbbrandn	rmtsndhst	ysbardasna	stagnbank	rahcsmdat	washtmant	120
	hdbbrandn	arggnbank	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnv	tnhmsansha	180
	hamrnaacc	snmvrsnmga	tggccccgc	cggggcgcg	ctgccccct	cgctctgggt	240
	cgctacggcc	gcgggcgcg	cggccacct	cggtgccgc	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
35	gctggacac	tcgaccatcc	acggggact	gggctggct	acgtatccg	ctcatgggt	360
	ggactccatc	aacgaggtg	acgagtcct	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgag	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgag	tgggtcccc	gagacggcg	480
	cgggcgcgc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
40	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcgggcg	acgagagctt	660
	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgtct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtggtgg	720
	tccctcagc	aagcgcggt	tctacctggc	cctccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccttgcctat	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcgagggca	gtgacggggg	ccgactcgct	ctcactggtg	gaggtgaggg	gccagtcgct	900
45	gcggaactca	gaggagcggt	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	cgagtggtgt	960
	cggtgcccat	ggcaaatgcg	tgtgcagtg	cggctacgag	gagcggggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgcctc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgcg	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccacctctgg	caccagtga	1200
50	ctgatctctc	agtgctgaat	ggactctgag	gactctggag	tgggcccctc	ccctggacc	1260
	agggtgcgcg	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgcgcg	cgtgtcccct	gggcctagag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcacccg	ccttgtgccc	cagcagacaa	gcctggtgca	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgctcaatgg	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
55	cacgaaccag	gcagccccgt	ccaggtgggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccaga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagataga	1620

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcggggccg	cagtttcact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctcttg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcgggtgcc	gggcagcggg	atgtgcccg	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgcctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctggctctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttcgcgac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccggggcg	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gtcctatcgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgccctcgct	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggttggaact	ccatccgcac	gggcccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atggggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggccca	3180
20	gctgaccagc	accagggggc	cccgcgggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tccttttcctt	tgcttttcctc	gctgccattc	tgactcacat	agggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tccagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
40	cagatacaac	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaaccgga	tttctcttcc	240
	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	caggtaacta	atcaaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagttggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttgggta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgcaacta	agaagggtgt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agagggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaatctac	900
	actattttata	tttaataatat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggagggt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaaggaat	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggt	aatattgggt	ggggaatgag	1080
	tttatttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tataggttgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacgggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtgc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<310> XM001924

<300>
<302> Tiel

<400> 8

atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgc	cccatcctct	tcttggttc	tcatgtggc	60
gcggcggtg	acctgacgct	gctggccaac	ctgcggtca	cggaccccc	gcgcttctc	120
ctgacttgct	tgtctgggga	ggccggggcg	gggaggggct	cggacgcctg	gggcccggc	180
ctgctgctgg	agaaggacga	ccgtatcgctg	cgcaccccg	ccgggccacc	cctgcgcctg	240
gcgcgcaacg	gttcgcacca	ggtcacgctt	cgcggcttct	ccaagccctc	ggacctcgtg	300
ggcgtcttct	cctgcgtggg	cgggtgctggg	gcgcggcgca	cgcgcgtcat	ctacgtgcac	360
aacagccctg	gagcccaact	gcttcacagc	aaggtcacac	acactgtgaa	caaagggtgac	420
accgctgtac	tttctgcacg	tgtgcacaag	gagaagcaga	cagacgtgat	ctggaagagc	480
aacggatcct	acttctacac	cctggactgg	catgaagccc	aggatggcg	gttcctgctg	540
cagctcccaa	atgtgcagcc	accatcgagc	ggcatctaca	gtgccactta	cctggaagcc	600
agccccctgg	gcagcgcctt	ctttcggctc	atcgtgcggg	gttggtgggc	tgggcgctgg	660
gggccaggct	gtaccaagga	gtgccagggt	tgcctacatg	gaggtgtctg	ccacgacct	720
gacggcgaat	gtgtatgccc	ccctggcttc	actggcacc	gctgtgaaca	ggcctgcaga	780
gagggccgtt	ttgggcagag	ctgccaggag	cagtgcacc	gcatacagg	ctgccggggc	840
ctcaccttct	gcctcccaga	cccctatggc	tgtcttctg	gatctggctg	gagaggaaagc	900
cagtgcgaag	aagcttctgc	ccctggctcat	tttggggctg	attgccgact	ccagtgcag	960
tgtcagaatg	gtggcacttg	tgaccggttc	agtgggtgtg	tctgcccctc	tgggtggcat	1020
ggagtgcact	gtgagaagtc	agaccggatc	ccccagatcc	tcaacatggc	ctcagaactg	1080
gagttcaact	tagagacgat	gccccggatc	aactgtgcag	ctgcaggga	ccccctcccc	1140
gtgcggggca	gcatagagct	acgcaagcca	gacggcactg	tgtctctgtc	caccaaggcc	1200
attgtggagc	cagagaagac	cacagctgag	tctgaggtgc	cccgcttgg	tcttgccgac	1260
agtgggttct	gggagtgcgc	tgtgtccaca	tctggcggcc	aagacagccg	gcgcttcaag	1320
gtcaatgtga	aagtgcoccc	cgtgcocctg	gctgcacctc	ggctcctgac	caagcagagc	1380
cgcagcttg	tgggtctcccc	gctggctctc	ttctctgggg	atggacccat	ctccactgtc	1440
cgcttgcact	accggcccca	ggacagtacc	atggactgg	cgaccattgt	ggtggacccc	1500
agtgaacag	tgacgttaat	gaacctgagg	ccaaagacag	gatacagtgt	tcgtgtgcag	1560
ctgagccggc	caggggaagg	aggagagggg	gcctgggggc	ctcccaccct	catgaccaca	1620
gactgtcctg	agcctttgtt	gcagccgtgg	ttggagggct	ggcatgtgga	aggcactgac	1680
cggctgcgag	tgagctgggtc	cttgcccttg	gtgcccgggc	cactgggtgg	cgacgggttc	1740
ctgctgcgcc	tgtgggacgg	gacacggggg	caggagcggc	gggagaacgt	ctcatcccc	1800
caggcccgca	ctgccctcct	gacgggactc	acgcttgga	cccactacca	gctggatgtg	1860
cagctctacc	actgcaccct	cctgggccc	gcctgcgcc	ctgcacacgt	gcttctgccc	1920
cccagtgggc	ctccagcccc	ccgacacctc	cacgcccagg	ccctctcaga	ctccgagatc	1980
cagctgacat	ggaagcacc	ggaggctctg	cctgggcca	tatccaagta	cgttgtggag	2040
gtgcagggtg	ctgggggtgc	aggagaccca	ctgtggatag	acgtggacag	gcctgaggag	2100
acaagcacca	tcatccgtgg	cctcaacgcc	agcacgcgct	acctcttccg	catgcccggc	2160
agcattcagg	ggctcgggga	ctggagcaac	acagtagaag	agtccaccct	gggcaacggg	2220
ctgcaggctg	agggcccag	ccaagagagc	cgggcagctg	aagagggcct	ggatcagcag	2280
ctgatccctg	cgggtgggtg	ctccgtgtct	gccacctgcc	tcaccatcct	ggctgcctt	2340
ttaaccctgg	tgtgcacccg	cagaagctgc	ctgcacggga	gacgcacctt	cacctaccag	2400
tcaggctcgg	gcgaggagac	catcctgcag	ttcagctcag	ggaccttgac	acttaccogg	2460
cggccaaaac	tgcagcccga	gccccctgag	taccagtg	tagagtggga	ggacatcacc	2520
tttgaggacc	tcactcggga	ggggaacttc	ggccagggtc	tccgggcca	gatcaagaag	2580
gacgggctga	agatgaacgc	agccatcaaa	atgctgaaag	agtatgcctc	tgaaaatgac	2640
catcgtgact	ttgcgggaga	actggaagtt	ctgtgcaaat	tggggcatca	ccccaacatc	2700
atcaacctcc	tgggggcctg	taagaaccga	ggttacttgt	atatcgctat	tgaatatgcc	2760
ccctacggga	acctgctaga	ttttctgcgg	aaaagccggg	tcctagagac	tgaccagct	2820
tttgctcgag	agcatgggac	agcctctacc	cttagctccc	ggcagctgct	gcgtttcgcc	2880
agtgatgcgg	ccaatggcat	gcagtacctg	agtgagaagc	agttcatcca	cagggaacctg	2940
gctgcccgg	atgtgctggt	cggagagaac	ctggcccca	agattgcaga	cttcggcctt	3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccttgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120
 gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggtctac cgcatggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaactgtg 60
 gaaggtgccca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagtctg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttctc tctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgtactcg gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgcc acaggctgga agggctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaattttaa tccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaaatga cctggtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga ctttaacct 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattccac atccaccgga tccctcccc tgactcagga 1260
 gtttggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccct caacatttct 1320
 gttaaagtct tccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccggttaa tcaactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggactcc ctctccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtccagc cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagcag tacgtggctc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccaggggg agatctcact gcttggacc gcttgacat ttagtgacat tcttctctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaagggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaacccag ccttttctca tgaactgggtg acctcccag aatctcaagc accagcggag 2220
 ctcgagggg ggaagtgtct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

```

5  gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
   caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
   gccattgagt acgcgcccc a tggaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
   gagacggacc cagcattttgc cattgccaat agcaccgctg ccacactgtc ctcccagcag 2820
   ctctttcact tcgctgccga cgtggcccgg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
   atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
   gcagattttt gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
   ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
   gtatggctct atgggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
10  gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgcccagg gctacagact ggagaagccc 3180
   ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
   gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
   acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
   gaagaagcgg cctag 3375
15
   <210> 10
   <211> 2409
   <212> DNA
20  <213> Homo sapiens
   <300>
   <300>
25  <302> beta5 integrin
   <310> X53002
   <400> 10
30  ncbsncvbra tgccgcggggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
   ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
   gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
   cgggtccatca cctctcgggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
   gagatagaga gccacagccag cagcttccat gtctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
   gggtcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
35  ctccggcccc gtgacaagac caccctccag ctacaggttc gccaggtgga ggactatcct 420
   gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
   cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa ctcccggttg 540
   ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
   cagaccaatc cgttcattgg ttacaagtgt tttccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
40  cgccatctgc tgctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacag 720
   aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
   gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcaactg atttgctggt gttcacaaca 840
   gatgatgtgc ccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
   ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
45  tcccttgcc tgcctggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
   acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggtg 1080
   gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
   atccgggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
   actgctacct gccaatatgg ggtatcctat cctggctcaga ggaagtgtga ggggtctgaag 1260
50  attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttgaggggcc gaagctgtcc cagcagacac 1320
   accggacatg tgtttgcctt gcggccggtg ggtattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
   acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
   gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
   tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
55  ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
   agcgagtgtt gcaagatctt tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
   acaaggagg tctctgtctc aggcctgggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
   gcagggttaca tcgggggaaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
   gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcaagtcca atgcacggag 1860
60  ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgcccacact gcccgatgc atgcagcacc 1920
   aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
   cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

```

gaggtctgtgc tatgttttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcttcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgccca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctctctggcta tctggaagct gcttgctcacc atccacgacc ggagggagt tgc aaagt t 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc cggccgcctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgttg gcgtaggagg gcccacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagttaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct cccaggctcac tcaagtcagt cccagaggga ttgcaactcc gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctccaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct ccccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accagggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagggg tggctttgat gccatcatgc aggtacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtga tga aaatgt 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gattgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggg caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc agggccaaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 45 tttgagtggt ggggtatgcc ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc ccggggaggg tcagcccgctc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggg caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtaact cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacactgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccggtac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag ctttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctctgc tctcagtgat gggggccatt cgtctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12

10	atggccttttc	cgccgcggcg	acggctgcgc	ctcgggtcccc	gcggcctccc	gcttctttctc	60
	tcgggactcc	tgctacctct	gtgccgcgcc	ttcaacctag	acgtggacag	tcctgccgag	120
	tactctggcc	cagagggag	ttacttcggc	ttcgccgtgg	atttcttcgt	gcccagcgcg	180
	tcttcccggg	tgcttctctc	cgtgggagct	cccaaagcaa	acaccacca	gcctgggatt	240
	gtggaaggag	ggcaggtcct	caaatgtgac	tggtcttcta	ccgcgcggtg	ccagccaatt	300
15	gaatttgatg	caacaggcaa	tagagattat	gccaaggatg	atccattgga	atttaagtcc	360
	catcagtggt	ttggagcatc	tgtgaggtcg	aaacaggata	aaattttggc	ctgtgcccc	420
	ttgtaccatt	ggagaactga	gatgaaacag	gagcgagagc	ctgttggaac	atgctttctt	480
	caagatggaa	caaagactgt	tgagtatgct	ccatgtagat	cacaagatat	tgatgctgat	540
	ggacagggat	tttgtcaagg	aggattcagc	attgatttta	ctaaagctga	cagagtactt	600
20	cttgggtggc	ctggtagctt	ttattggcaa	ggtcagctta	tttcggatca	agtggcagaa	660
	atcgtatcta	aatacgaccc	caatgtttac	agcatcaagt	ataataacca	attagcaact	720
	cggactgcac	aagctatttt	tgatgacagc	tatttggtgt	attctgtggc	tgtcggagat	780
	ttcaatggtg	atggcataga	tgactttgtt	tcaggagttc	caagagcagc	aaggactttg	840
	ggaatgggtt	atattttatg	tgggaagaac	atgtcctcct	tatacaattt	tactggcgag	900
25	cagatggctg	catatttcgg	attttctgta	gctgccactg	acattaatgg	agatgattat	960
	gcagatgtgt	ttattggagc	acctctcttc	atggatcgtg	gctctgatgg	caaactccaa	1020
	gaggtggggc	aggcttcagt	gtctctacag	agagcttcag	gagacttcca	gacgacaaa	1080
	ctgaatggat	ttgaggtctt	tgcacggttt	ggcagtgcca	tagctccttt	gggagatctg	1140
	gaccaggatg	gtttcaatga	tattgcaatt	gctgctccat	atgggggtga	agataaaaa	1200
30	ggaattgttt	atatcttcaa	tgggaagatc	acaggettga	acgcagtccc	atctcaaatc	1260
	cttgaagggc	agtgggtgc	tcgaagcatg	ccaccaagct	ttggctattc	aatgaaagga	1320
	gccacagata	tagacaaaa	tggatatcca	gacttaattg	taggagcttt	tgggtgtagat	1380
	cgagctatct	tatacagggc	cagaccagtt	atcactgtaa	atgctggtct	tgaagtgtac	1440
	cctagcattt	taaatcaaga	caataaaacc	tgtcactgct	ctggaacagc	tctcaaagtt	1500
35	tcctgtttta	atgttaggtt	ctgcttaaag	gcagatggca	aaggagtact	ccccaggaaa	1560
	cttaattttc	agggtggaact	tcttttggat	aaactcaagc	aaaagggagc	aattcgacga	1620
	gcactgtttc	tctacagcag	gtccccaaag	cactccaaga	acatgactat	ttcaaggggg	1680
	ggactgatct	agtgtgagga	attgatagcg	tatctgcggg	atgaatctga	atttagagac	1740
	aaactcactc	caattactat	ttttatggaa	tatcggttgg	attatagaac	agctgctgat	1800
40	acaacaggct	tgcaaccctt	tcttaaccag	ttcacgcctg	ctaacattag	tcgacaggct	1860
	cacattctac	ttgactgtgg	tgaagacaat	gtctgtaaac	ccaagctgga	agtttctgta	1920
	gatagtgatc	aaaagaagat	ctatatctgg	gatgacaacc	ctctgacatt	gattgttaag	1980
	gctcagaatc	aaggagaagg	tgcctacgaa	gctgagctca	tcgtttccat	tccactgcag	2040
	gctgatttta	tcggggttgt	ccgaaacaa	gaagccttag	caagactttc	ctgtgcatat	2100
45	aagacagaaa	accaactctg	ccaggtggta	tgtgaccttg	gaaaccaaat	gaaggctgga	2160
	actcaactct	tagctggtct	tcgtttcagt	gtgcaccagc	agtcagagat	ggatacttct	2220
	gtgaaatttg	acttacaaat	ccaaagctca	aatctatttg	acaaagtaag	cccagttgta	2280
	tctcaciaag	ttgatcttgc	tgtttttagct	gcagttgaga	taagaggagt	ctcgagtcct	2340
	gatcatatct	tctttccgat	tccaaactgg	gagcacaagg	agaaccctga	gactgaagaa	2400
50	gatgttgggc	cagtgttcca	gcacatctat	gagctgagaa	acaatgggtc	aagttcattc	2460
	agcaaggcaa	tgctccatct	tcagtggcct	tacaaatata	ataataaac	tctgttgtat	2520
	atccttcatt	atgatattga	tggaccaatg	aactgcactt	cagatatgga	gatcaaccct	2580
	ttgagaatta	agatctcatc	tttgcaaa	actgaaaaga	atgacacggg	tgccggggcaa	2640
	ggtgagcggg	accatctcat	cactaagcgg	gatcttgccc	tcagtgaagg	agatattcac	2700
55	actttgggtt	gtggagtgc	tcagtgcctg	aagattgtct	gccaagttgg	gagatttagac	2760
	agaggaaaga	gtgcaatctt	gtactactgt	tcattactgt	ggactgagac	ttttatgaat	2820
	aaagaaaatc	agaatcatct	ctattctctg	aagtcgtctg	cttcatttaa	tgtcatagag	2880
	tttccttata	agaatcttcc	aattgaggat	atcaccaact	ccacattggg	taccactaat	2940
	gtcacctggg	gcattcagcc	agcgcctatg	cctgtgcctg	tgtgggtgat	catttttagca	3000
60	gttctagcag	gattgttgct	actggctgtt	ttgggtattt	taatgtacag	gatgggcttt	3060
	tttaaacggg	tccggccacc	tcaagaagaa	caagaaaggg	agcagcttca	acctcatgaa	3120
	aatgggtgaag	gaaactcaga	aacttaa				3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60
15 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggctcag aggagaaaat gtggctcctac taggagaaat agacttggaa 240
aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
25 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
35 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgctg cggaaggctc aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atggggtttt ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacatgacac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 octggctccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattctgg ataattgtta gaacctctta gaatttgtag aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catthcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccaccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccatcc aacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacgggtccc tgaagatgct acctcagaca cccctctatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctccct ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gttagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgccc accgcgcgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggctttctca gaggtttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggttttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cccggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggtcgcga cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactgggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcatttct gcccatttgg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga ttttttttcg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcc a tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagtcc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacctatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga agtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgtgc cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgatga 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgcgc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgcgcgcg 60
ccgcccttcg cgcgcgcgga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgcgctg 240
60 ccgcccggcg agcgcagatga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagtcttc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 5 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15 <400> 18
 atggcggcgg cttcgtctgt gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
 20 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtggggcccg gggcgggacc gggggccgga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacttgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagtctctcg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 25 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtcccccact 540
 ctccccccagt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgccccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacttgcccc tggccgtggg catcgccctc ttccctcatga cgttcttggc ctccctag 717

30 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40 <400> 19
 atgcggctgc tgcccctgct ggggactgtc ctctggggcg cgttccctcg ctcccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 45 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc cccggggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 totggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 ccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgtc tctgcaatt 600
 ctgtga 606

55 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20
 atgtttgcacg tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccggt gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 cccagattcc agagggtgta ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
 5 tcttgccttc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaagggtt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 tctgcaatcc cagataatgg aagaaggctc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgtt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata cccagccgac ttttggcaat cctactgttc 660
 ctccctggcga tgcttttgac attatag 687

<210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 atggcccttg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcttgcgtcc 120
 ggggtgggaag aagtacgtgg ctacgatgaa aaactgaaca ccatccgcac ctaccagggtg 180
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
 ggggcccacg gcatctacac agagatgcgc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccctt acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 30 gaagtcagga gctttgggac tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct tctgtctcgt gtctcttcca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacggggatg gggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
 tgcacctgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
 agcgtcccat cagggtcccg caatgttacc tccatcgtea atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
 40 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggcctgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccacacc 1200
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc cttcccccca 1260
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgcc cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccagatca tggccactat gaggagcatc accttgtcat ggccacagcc ggagctccg 1380
 45 aatggcatca tcttgacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcttccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacagggtgc tgcccgact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgcc 1620
 ctgatgtgtg gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgtccttgtt ggccatctct 1680
 50 atcgtctgta gcaggaaaac ggccttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctcccagggt atgaagatct acattgacct cttcacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcgagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggag tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtt ctccggagaag 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcccaacatc 2040
 attcgctgg aggtgtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggta tgctcagggg catcgctgct ggcataaggt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcacgggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggt gtgcaagggt 2280
 60 tccgactttg gcctctccc ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tcttggggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgcat cgagcaggac 2520
 taccggctgc ccccaacctat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg ttgtcggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggccaacca tcaccgctgt gccttccag 2700
 10 cccctgctcg accgtccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttccctca ctgctggctt cactccctc 2820
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955

<210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22
 atggctctgc ggaggtctgg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctgc cgccgtggaa 60
 20 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120
 tcaggggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cactgaccag 180
 gttgtgaacg tglttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagt taccggcg 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 25 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgctcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtctct accgcaagt ccccgcatc 600
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgct gaagaggtgg atgtaccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctgggtgcc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggcggttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggcc 900
 accaatgtg tcgtccgcaa tggctactac tggaccacct ggacatgcc 960
 35 tgcacaacca tccccccgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctcctc 1020
 atgctggagt ggacctctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 taogcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagt acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
 togectcatg tcgctctgtg gaacatcacc accaacagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcata aggtgagcgg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggct ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggta ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggccgcatct atgtcttcca ggtgcgggca cgaccgctgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctggccgct ggctgggtct tctcattgc tgtggtgtcc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gactttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 50 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gactttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgtcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gctccatca tgggccaagt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc accctggagg tgtcgtgacc agagcacac ctgtgatgat catcacagg 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 55 atccagctgg tgggcatgct toggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttc cttagaggac atacctcaga cccacactac 2340
 accagtgcct tgggggaaa gatccccatc cgtgggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 60 cggaagttca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 tctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 caggactatc ggctgccacc gccatggac tgcccgagcg ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccccctc ctctggcatc 2700

aacctgccgc tgctggaccg cacgatcccc gactacacca gctttaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtac aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcctttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tcggggttgg ggtcactttg 2880
 gctggccacc agaaaaaat cctgaacagt atccaggtga tgcgggcgca gatgaaccag 2940
 5 attcagctctg tggagggcca gccactcgcc aggaggccac ggccacaggg aagaaccaag 3000
 cggtgccagc cagcagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaag 3060
 ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatatttttt 3120
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg ggggataa 3168

10
 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15
 <400> 23

atggccagag cccgcccgcc gccgcccgcc tgcgcccgcc cgggggtttct gccgctgtct 60
 cctccgctgc tgctgtctgcc gctgtctgtg ctgcccgcc gctgccgggc gctggaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtaacatct gagttggcgt ggacatctca tccagaaagt 180
 20 ggggtgggaag aggtgagtggt ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccaggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cgggggttcat ctggcggcgg 300
 gatgtgcagc gggctctacgt ggagctcaag ttcactgtgc gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctcttct actacgaggc tgacagcgat 420
 gtggcctcag cctcctcccc cttctggatg gagaacctct acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcacccgatg agagcttctc gcggctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttggggcac tttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgctgtcatg 600
 tcgctcactc ccgtgcgcgc cttctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc aggtctcgca 660
 ctcttccccg agacctcac tggggcgagg cccacctcgc tggtcattgc tcctggcac 720
 tgcaccccta acgcctgga ggtgtcggtg ccactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 30 gagtggatgg tgccctgtggg tgcctgcacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaa 840
 gagtcccagt gccgccccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agagggggcc 900
 tgccctccat gtccccccaa cagccgtacc acctccccag ccgccagcat ctgcacctgc 960
 cacaataact ctacagctgc agactcggag tctgcggaca gtgctgttac caccgtgcca 1020
 tctccacccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cgagtggagt 1080
 35 gagccccggg acctgggtgt ccgggatgac ctctgttaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgtctc cgtgtgtgat acaacgtgga gtttgtgcct 1200
 cggcagctgg gcctgtcgga gccccgggtc cacaccagcc atctgtctgg ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggc ggtcaacggt gtctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 40 tatgcggcgg tgaatatcac cacaaccag gctgccccgt ctgaagtgc cacactacgc 1380
 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatcctggg cacccccaga gcggcccaac 1440
 ggagtcattc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat cgcctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggctc gtgcccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgccc tgccgagttt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tccccctatc 1680
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtggtggctg tcgtggtcat cgctatcgtc 1740
 tgctcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtac 1800
 attgtctctg gaatgaagggt ttatatgtac ccttttacct acgaggaccc taatgaggct 1860
 gttcgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tctgtcgtca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 gctggggaat ttgggggaagt gtgcccgtgg cgaactgaaac agcctggccg ccgagagggtg 1980
 50 tttgtggcca tcaagacgct gaaggtgggc tacaccgaga ggcagcggcg ggacttccct 2040
 agcgaggcct ccatctggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcgctg 2100
 gtcacaaaaa gtccggccagt tatgatcctc actgagttca tggaaaaactg cgccctggac 2160
 tccttctctc ggctcaacga tgggcagttc acggtcatcc agctgggtgg catgttgctg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gagatgaact atgtgcaccg cgacctggct 2280
 55 gctcgcaaca tccttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaag tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcctctctg aggatgacct ctccgatcct acctacacca gttccctggg cgggaagatc 2400
 ccacatccct ggactgcccc agaggccata gctatcgga agttcacttc tgctagtgt 2460
 gtctggagct accggaattgt catgtgggag gtcattgagc atggagagcg accctactgg 2520
 gacatgagca accaggatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccaccc 2580
 60 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgtggact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctacggccca aattctccca gattgtcaat acctggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgcccag cgctcagctc ggcatgtcac agccctcct ggaccgcacg 2760

```

gtcccagatt acacaacott caccagagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cggtaacaagg agagcttctgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgctgtgca ggtctga 2997

```

5

<210> 24

<211> 2964

<212> DNA

10 <213> Homo sapiens

<400> 24

```

atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tctgtggccg cagcttttga agagaccctg 60
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggttg ggtcccacgg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gacgatgcg 360
gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggcccgcg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
gtccaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc ctccaggac 540
cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacctcttct aaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccgtggcc 660
ggtagctgcg tggtagatgc cgtccccgcc cctggcccca gcccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtgggcca acagccggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccgagcc tgtgccagg gcacctcaa gccctgtca 840
ggagaagggt cctgccagcc atgccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
gtctgccagt gccgcgtcgg ggaactcccg gcacgcacag acccccgggg tgcacctgc 960
accacccctc ctccgctcc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagctctgtt ggcgagagg acctcaccta cgcctccgc 1080
tgccgggagt gccgaccgg aggtcctgtt gcgccttgcg ggggagacct gacttttgac 1140
cccgcccccc gggacctggt ggagccctgg gtgtgggttc gagggctacg tccggaactc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggggtcccagc 1440
agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gcaagctacc tggtcaggt acgggcgcgc gctagggccg gctacgggcc ctccggccag 1560
gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcgagggtt ggcgggga gctggccctg 1620
40 attgccccga cggcagctgt ggggtgtggtc ctggctcctg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgaccctt tcacttatga agacccta 1800
gaggctgtga gggaaatttg aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
attggtgctg gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccg gctacgggcc ctccggccag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtgggtaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
tttctgagcg aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcat attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctgcggct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgccccgga tcgcctcggg catgctgtac ctgtccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaaagtgc tgactttggc 2280
ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtgatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggccccgctt ccccagggtg gtcagcgccc tggacaagat gatccggaac 2640
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
atgggaagat acgaagccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg cccgcagta ctga 2964

```

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atgggtcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc cgtatcctg gagtccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggg ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccctg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 25 ttgcgggctg tcgggtgccg ttgctgctc ttcctgtctc tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcgggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta cctggccag tcccaagggg ggcagtgcca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc cagcccggcg 1020
 30 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctccaactcc 120
 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccca aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctgggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagc tggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaatc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgte 720
 atcatcatca cgctggtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc aactggcca cacccaagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattata atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacggggcac cgggtgtacat cgtocaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5  atggggcccc cccattcttg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
   aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgccccg gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg tagggggtgc tcagggccgg cgtgtgtagg caccctctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaate tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcagggag gtgtgtgctt aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctcg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag ggcgtggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggccaa gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggctcctg ctcttcgggg aggggagggg ctctgggctt ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgtccctgc tgccgagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgcccttg 180
   gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
   ttggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtgt ggcttcggc 300
40 ttgcgcctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
   agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagcgtgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   ggggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggg gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgctgccc ctgagccgga ggcgacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag accgcgga 840
   gaagccacct ctttgagggg tgccgtctct ggcacgcgcc actcccacc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagtcctctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg agccccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc cagggtgccc 1140
   cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag acccccgtgc ctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tccgtcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgcgcctt cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
   gccaaactct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcaact gctgatgagt gtgtacgtcg tcagctgct caggctcttc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg cgcccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggcg cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtgt 2040
 ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgacacctcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
 gacccgccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 cccaggaaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aacccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccca cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcctc 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaact ccctgttaga gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgacg gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttgga gaaacccaca ttttccctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtctgg ggccaagggc 3180
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgtct 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctactgg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcgggaagc cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 45 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

<210> 30
 <211> 3840
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> mdr-1
 60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggacccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atggtgggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aaatgacaga	tatcttttga	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttgagct	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cctggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtgca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaagg	ttctacggga	aatcattggt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tgcctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagatttag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgcctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggctcgacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgttga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcataaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaactga	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggtgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgate	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	ttctttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	agaataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgac	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgaccc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	agcgcagtga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgttttagt	gcagcatttg	tgagaacatt	gacctaggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtacttg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaagggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatag	agaaagtga	aaggttgtcc	agaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtggtggttttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttctctg 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aagggtgaaga agggcgtcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtgggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat cggggggacc cctttgccct tcctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt cccgacctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggccaat tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgttgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atoggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaaccaaga ttgccaccag cctgttttag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctcac 480
ttcatgtgct atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtaggaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33

10	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	gggggggcca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggacccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgccgtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
15	tctgacggca	acttcaactg	gggccgggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caaggtgccg	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggacggc	480
	ctcctctcct	actttgggac	gcccacgtgg	cagaccgtga	ccatctttgt	ggcgggagtg	540
20	ctcaccgcct	cgctcaccat	ctggaagaag	atgggctga			579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

<400> 34

30	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	gggggggcca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggacccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
35	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgccgtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
	tctgacggca	acttcaactg	gggccgggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caaggtgccg	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggtgaga	480
40	ctcctcaagc	ctcctcacc	ccaccaccgc	gccctcacca	ccgccctgc	cccaccgtcc	540
	ctgccccccg	ccactcctct	gggaccttgg	gccttctgga	gcaggtcaca	gtgggtgcct	600
	ctccccatct	tcagatcatc	agatgtgggtc	tataatgcgt	tttccttacg	tgtctga	657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35

55	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	gggggggcca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggggatg	attgccgccg	tggacacaga	ctccccccga	120
	gaggtctttt	tccgagtggc	agctgacatg	ttttctgacg	gcaacttcaa	ctgggggccg	180
	gttgtcgccc	ttttctactt	tgccagcaaa	ctgggtgctca	aggccctgtg	caccaagggtg	240
	ccggaactga	tcagaaccat	catgggctgg	acattggact	tctccggga	gaggctgttg	300
60	ggctggatcc	aagaccaggg	tggttgggac	ggcctcctct	cctacttttg	gacgccacg	360
	tggcagaccg	tgaccatctt	tgtggcgggga	gtgctcaccg	cctcgctcac	catctggaag	420
	aagatgggct	ga					432

<210> 36
<211> 495
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax epsolin
10 <310> AF007826

<400> 36
atggacgggt ccgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
15 gaggcaccgg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacggg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgcgctgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaactg 360
gtgctcaagg ctggcggtgaa atggcgatgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
aggtgccgga actga 495

<210> 37
25 <211> 582
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
30 <302> bcl-w
<310> U59747

<400> 37
atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
35 aagctgaggg agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
ttctctgacg tggcggtcca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480
cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtg tgacgggggc cgtggcactg 540
ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45

<210> 38
<211> 2481
<212> DNA
<213> Homo sapiens
50

<300>
<302> HIF-alpha
<310> U22431

55 <400> 38
atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctggtga tttggatatt 240
60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttgtt 300
atggtttctc cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
ggattaactc agtttgaaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gottacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt gggataaaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggcgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtgat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgatgagt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctaccccaac 1320
gaaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgcctaaag 1380
ccacttggaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccatttt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctaccaaacc agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaaag ccctaacgtg ttactctgctg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctca gagaaagcga 2160
30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc agggatgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gcccagctg cgcgctgaag 60
gcccgaaga cagcagcggg tgcgggagcag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaaacgtg tgcctctacga catgaacgga gcttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatcc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
gggctgccgg tccggggtcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggcgcat gcgttctctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>

<302> ID2B

<310> M96843

5

<400> 40

tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41

<211> 486

<212> DNA

<213> Homo sapiens

15

<300>

<302> ID4

<310> Y07958

20

<400> 41

atgaaggcgg tgagcccgtt gcgcccctcg ggccgcgaagg cgccgtcggg ctgcggcgggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cgccggcgggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgccc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg cccccggccc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

35

<300>

<302> IGF1

<310> NM000618

40

<400> 42

atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacaccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac agggatatggc 240
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgcc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43

<211> 591

<212> DNA

<213> Homo sapiens

55

<300>

<302> PDGFA

<310> NM002607

60

<400> 43

atgaggacct tggttgctt gctgctctc ggctgaggat acctcgcca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtcg gatccacagc 120
 atccggggacc tocagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggccccctg 240
 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcattttac agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180
 25 cctgctgtgg cagcgtgctg tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggctctg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccttgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgctgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 accacaatg actcccgctg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaata gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 caccgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tggctccgcca ggggtgagaac atcacctcct tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggctc acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcgggt ggtggagccg 780
 tgactgactc tctcttggga tatgccttac cacatccgct ccactctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900
 caggatgaaa agggccatcaa catcacctgt gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggectacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggtcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttccgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 5 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
 gatcgggcac tgtcgggtgc ctgcacgtcg cgcaacgtcg tgggccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtggg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctgggtgggtc tcaccatcat ctcccttata atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 10 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccattgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg caccggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcctt ccgggctgct gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgcctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agccccccga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgctgc ccgaggecgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca ccgcgcaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgcccaact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacggggtc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtcg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tcgggccttg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaagggtc 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcgggcg cgccgtgctg cgtgccgcag 1080
 gcgctggagc cgctgcccac cgtgtactac gtgggcgca agcccaagggt ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtcg agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcata tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgccgggcaga tccgtagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tccctgagccc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatattccatc tacaacagca ccagggaact gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggagggcggc cgctgctgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccggcc 360

```

actttctaca gaccctaactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
ttcgaatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
aataaaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa cggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcc aactctgtgc tggagcatgc cgtattttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttctgtgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcttgccc tgctgaactt tgccacggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggetca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacacoga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcgagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaaggaaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caaccccagc 480
tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcaactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac accttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaactctc 840
atgatgattc cccacacacc gctcgacaac cggggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgcccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggtgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```


	atgcgaccct	ccgggaacggc	cggggcagcgc	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaa	240
5	accatccagg	agggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattgggc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	ggccccccact	catgtcttac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgagggcg	aatacagctt	tggtgccacc	cgctgaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
	gtgacagatc	ggtcctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggatttgggtg	aatlttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtggt	cgatctccac	atcctgcccg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaa	cgtaaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	ctgaaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcatatag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcatgc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataatct	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggctctgcca	tgccttgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccgagagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccc	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcagg	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccac	tgcgtcaaga	cctgcccgcc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaa	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctaagg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcg	cgtccatogc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttgcct	gctgggtgtg	1980
	gccctgggga	tggcctctct	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgtctg	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacgggtgt	taagggaactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatagagcct	acgttgatgc	cagcgtggac	aacccccacg	tggtccgcct	gctgggcctc	2340
40	tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagttac	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcattgaacta	cttggaggac	cgtgcgttgg	tgcaccgoga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tgcgccaaag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgatgct	gtggatgccc	acgaagtacc	catcccacag	3060
	cagggcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccacogt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcc	cccagtgcc	gaatacataa	accagtccgt	ttccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
	agagacccac	acccacagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaacccoga	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	ttccaaaggaa	3540
60	gccaaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgcccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
10 <310> NM004448

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctttgcc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
accacactgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgtcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tccactgca gaggtgcgg 300
attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccogctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gccggagctg 420
cagcttcgaa gctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
20 ctctgtacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcactga tagacacaa ccgtctctcg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660
gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtg 720
gctgccggct gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
tccatgcccc atcccaggg ccggtatata ttggcgcca gctgtgtgac tgccctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgccga 1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
30 atccaggagt ttgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg accagcctc caacactgcc ccgtccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgtcc 1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcata agctggctgg ggctgcgctc actgaggga 1380
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtggcgca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag gcccaccca gtgtgtcaac tgacccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620
gtggaggaat gccagtgact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagcccag aatggctcag tgacctgtt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgctg ggcccgtgc 1800
cccagcgggtg tgaacctga cctctctac atgcccactt ggaagtcttcc agatgaggag 1860
ggcgcactgc agccttgccc catcaactgc acccaactct gtgtggacct ggatgacaag 1920
45 ggctgccccg ccgagcctc agccagcct ctgacgtcca tctctctgct ggtggttggc 1980
attctgctgg tctgtgtctt ggggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgatgggg agaattgtaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
50 cccaaagcca cttagacgaa cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt gggctcccc 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgcctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctccag 2460
gacctgtga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcg 2520
ctcgtaacaa gggacttggc cgtcgggaac gtgtgtgca agagtccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggagtcca ctggagtcca ttctccgccc gccgttccac 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgcccacag ccccactctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttgatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gatttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgtcttgg ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtotta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatatttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattgat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tggaactga tgaccttttg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcaggggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcc aacacctggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcc 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcaccttc agcacccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagccttcc cccacctgcc cggtgctgc 60
tgctgctgct tttgtgtgct gttcttggtg tcttcctgcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcct 180
tccagcgcg gaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgtggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF11

<310> XM008660

5 <400> 56

```

aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agcccggggg 60
cagccgggccc gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggaccaagt ccctttgcca 120
gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggcgggc ccgcgcgggc 180
ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtc tacagttcgc cgcatttcac 420
agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtacctc ggctggaca aggaggcca 540
15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
cagtccccct gccccctga                                     679

```

20 <210> 57

<211> 732

<212> DNA

<213> Homo sapiens

25 <300>

<302> FGF12

<310> NM021032

<400> 57

```

atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtcacaac 60
agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagccccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
cagggatact tctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
gggcgttcaa ggaaaagtcc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
gattcaacat ag                                     732

```

45 <210> 58

<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> FGF13

<310> XM010269

<400> 58

```

atggcgggcg ctatcgccag ctccgtcatc cgtcagaaga ggcaagcccc cgagcgcgag 60
aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
agaccagagc ctacagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaaa tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

```

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcggtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggt acaacacctt tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagtggcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcaccctgtc cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gaggcggcg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcacgtgca ggtcacccgg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccaccc gccggaccaaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctctgt gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcggggtc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc cttag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcgaggcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccctgccttc ctcgagcgcg gggcccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc gggcccccacg ggctctccag ctgcttcttg 180
 cgcctccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttctgt 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcggacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcagag aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttcctgcc catgctgcc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattgggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggaggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgtgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cgagcggag cgcgcgggc gggcggggg ctgcgcagct ggcgacctg 180
 caccgcatcc tgcgcgcgcg gcagctctat tgcgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctc ctatcttga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 10 gaggagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggtagg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctgtgtgc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg ttaccagtc cgaagcccac 420
 ggccctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgcct tcctgccact accaggcctg ccccccgcac tccggagcc acccggaatc 540
 ctggcccccc agccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgttctctga 630

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgccgcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcggggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggga cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggatcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
 gagaacggcc acaacacctc cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cggggacggc cgggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggcccttgctg 60
 gcgccctggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaagg cacgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggeggc cctgccgggtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtcttcgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
 15 ctcccttcca acaactacaa cgctacgag tctacaagt acccgggcat gtccatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccacat gaaggtcacc 600
 cacttctccc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

30

<400> 68
 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgagg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgcctt cttcgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaaag 540
 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

50

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>

<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcgggtgtg	caggatgogg	taccgttttg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggtccccc	ggggaccggc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcagggcg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	cogatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggctcagca	ttcgaggcgt	ggacagtggg	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aaccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatataa	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccagacaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagtga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggtt	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccggc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccc	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagccccct	gggcagtggc	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctccccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaaccaaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagttcaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccacc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	caggctacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tccccctacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcga	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgaccggc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatga	agggtcctta	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaaactctat	cggactctcc	catcactctg	catgggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatg	gtggggtcgg	tcatcgctca	caagatgaag	1200
	agtggtacca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctcg	gcagacaggt	aacagtgtct	ctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttctg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccca	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggctcta	1440
	ggcaaacc	tgaggagagg	ctgctttggg	caggtgggtg	tggcagaggc	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aaccacaacc	tgtgaccaaa	gtggctgtga	agatggtgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcataaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtaacctg	aggcccggag	gccccaggg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tcgcacggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccggag	gcattatctt	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cgccggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
agggccttcc gcggtgtgga gcaggccacg cccctgggtc tccaggaggt gccctatgag 240
gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc tagggcgga caccatttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttctctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cgccctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
cgcccccaaa agccggggccc ccagtcacag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggcccccaaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccacgc ggcacttctg gcgtggctg cccggtgaca tcagtgtgc ctacgagcg 960
caagacggtc gttttgtctt tttaaagggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccg gctaccacac gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagacctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggtaccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320
cccggtacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccgacgt ggcccgcccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
ggggcgagaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcga ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgtg 1680
caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cgggttgatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggttaccttc caccgactga cccagaatg 180
tctagtctgc gctctgcaga gacctgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacagaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaactg 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatTTTTTggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

60

5 catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttagtag cagtcocatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctocatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctoctcg gcctccaacc ggagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttt gtgtctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc tgaatctcc tcagggagca ttgttacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaatttc aacaaccaga tactcaagggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgctt ccttgatttg 1740
 20 gtttacactg tgttcagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 30 <310> AB021225

<400> 75
 atgcccgcgc gcgcagcccc gggacccggc ccgcccgcgc caggggcccg actctcgcgg 60
 ctgccgctgc tgccgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
 35 gccgcgcgcg aaccgcgcgc gcgcgccgag gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
 aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccatcacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgagccca cctggccct gatgaaaacc ccagctgct cctgccaga cctccctgtc 360
 ctgaccagg cctgcaggag acgcccagct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaac 420
 40 ctgtcgtgga gggtcggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480
 gcactcatgt actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgcacctgaa cttccacgag 540
 gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca aggccgacca taacgacggc 600
 taccctctcg acccccggcg gcaccgtgcc caagccttct tccccggcca ccaccacac 660
 gccgggtaca ccgactttaa cgatgcagag gctggacct tccgctcctc ggatgccac 720
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtgtggc acgccattgg gtttaagccat 780
 gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840
 cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tgcgggagcc ccagacac 960
 cgggtccagc ccccgcccag gaaggacgtg ccccaagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
 50 tgggcccaga tccggggtga agctttcttc ttcaaggca agtactcttg gcggctgacg 1080
 cgggaccggc acctgggtgt cctgcagcgg gcacagatgc accgctcttg gcggggctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgccgtg tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 ttcttttaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccc 1260
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct ggccgcatcg acgtgcctt ctccctggcc 1320
 55 cacaatgaca ggacttattt cttaaggag cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
 aggcacatgg accccgcta ccccctgt agcccggtgt ggagggtgt cccagcagc 1440
 ctggacgacg ccatgcgtg gtccgacggt gctcctact tcttcgctgg ccaggagtac 1500
 tggaaagtgc tggatggcga gctggaggtg gcacccgggt acccacagtc cacggcccgg 1560
 gactggctgg tgtgtggaga ctacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
 60 gcagaggggc ccgcgcgcc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacggttac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg ggccccagg ccactggtg 1740
 gctgccacca tgtgtgtgt gctgcccga ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcggcc 1800

cagggccctga cgctatga

1818

<210> 76

5 <211> 1938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> MT5MMP

<310> AB021227

<400> 76

15	atgccgagga	gcccggggcgg	ccgcgcgcgcg	ccgggggcgcg	cgccgcgcgcg	gcgcgcgcgcg	60
	ggccaggccc	cgcgctggag	ccgctggcgg	gtccctgggc	ggctgctgct	gctgctgctg	120
	cccgcgctct	gctgcctccc	gggcgcgcgcg	cgggcggcgg	cgccggcggc	gggggcaggg	180
	aaccggggcag	cggtggcgg	ggcggtggcg	cgggcggcag	aggcggaggc	gccccttcgcc	240
	gggcagaact	ggttaaagtc	ctatggctat	ctgcttccct	atgactcacg	ggcatctgcg	300
	ctgcactcag	cgaaggcctt	gcagtcggca	gtctccacta	tgcagcagtt	ttacgggatc	360
20	ccggtcaccg	gtgtgttga	tcagacaacg	atcgagtga	tgaagaaacc	ccgatgtggt	420
	gtccctgac	acccccactt	aagccgtagg	cgagaaaaca	agcgctatgc	cctgactgga	480
	cagaagtga	ggcaaaaaca	catcacctac	agcattcaca	actatacccc	aaaagtgggt	540
	gagctagaca	cgcggaagc	tattcgccag	gctttcgatg	tgtggcagaa	ggtgacccca	600
	ctgacctttg	aagagggtgc	ataccatgag	atcaaaagtg	accggaagga	ggcagacatc	660
25	atgatctttt	ttgcttctgg	tttccatggc	gacagctccc	catttgatgg	agaaggggga	720
	ttcctggccc	atgcctactt	ccctggccca	gggattggag	gagacaccca	ctttgactcc	780
	gatgagccat	ggacgctagg	aaacgccaac	catgacggga	acgacctctt	cctgggtggc	840
	gtgcatgagc	tggggccacg	gctgggactg	gagcactcca	gcgaccccag	cgccatcatg	900
	gcgcccctct	accagtacat	ggagacgcac	aacttcaagc	tgccccagga	cgatctccag	960
30	ggcatccaga	agatctatgg	acccccagcc	gagcctctgg	agcccacaag	gccactccct	1020
	acactccccg	tccgcaggat	ccactcacca	tcggagagga	aacacgagcg	ccagcccagg	1080
	ccccctcggc	cgccctcgg	ggaccggcca	tcacacccag	gcaccaaacc	caacatctgt	1140
	gacggcaact	tcacacagct	ggccctcttc	cggggcgaga	tgtttgtctt	taaggatcgc	1200
	tggttcttgg	gtctgcgcaa	taaccgagtg	caggagggtc	accccatgca	gatcgagcag	1260
35	ttctggaagg	gcctgcctgc	ccgcctcgac	gcagcctatg	aaagggccga	tgggagattt	1320
	gtcttcttca	aaggtgacaa	gtattgggtg	tttaaggagg	tgacggtgga	gcctgggtac	1380
	ccccacagcc	tgggggagct	gggcagctgt	ttgccccgtg	aaggcattga	cacagctctg	1440
	cgctgggaac	ctgtgggcaa	gacctacttt	ttcaaaggcg	agcggtactg	gcgctacagc	1500
	gaggagcggc	ggggccacga	ccctggctac	cctaagccca	tcaccgtgtg	gaagggcac	1560
40	ccacaggctc	cccaaggagc	cttcatcagc	aaggaaggat	attacaccta	tttctacaag	1620
	ggccgggact	actggaagtt	tgacaaccag	aaactgagcg	tggagccagg	ctacccgcgc	1680
	aacatcctgc	gtgactggat	gggctgcaac	cagaaggagg	tggagcggcg	gaaggagcgg	1740
	cggtgcccc	aggacgagct	ggacatcatg	gtgaccatca	acgatgtgcc	gggctccgtg	1800
	aacgcccgtg	ccgtggtcat	cccctgcac	ctgtccctct	gcaccttgg	gctgggtctc	1860
45	accatcttcc	agttcaagaa	caagacaggc	cctcagcctg	tcacctacta	taaggggcca	1920
	gtccaggaat	gggtgtga					1938

<210> 77

50 <211> 1689

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP

<310> AJ27137

<400> 77

60	atgccggctgc	ggctccggct	tctggcgctg	ctgcttctgc	tgtggcacc	gcccgcgcgc	60
	gcccgaagc	cctcggcgca	ggacgtgagc	ctggggcgtg	actggctgac	tcgctatggt	120
	tacctgccgc	cacccacccc	tgccaggcc	cagctgcaga	gccctgagaa	gttgccgcg	180
	gccatcaaa	tcatgcagag	gttcgcgggg	ctgccggaga	ccggccgcac	ggacccagg	240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcaggc	ggcgctgcgc	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgcctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcattgagtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gcccagacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	ggttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgcctg	gctgtccatg	agtttggcca	cgccctgggc	720
	ctggggcact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccacaca	cagcccatcc	ttcccatcc	ctgatcgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgcca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttctgg	1020
	cgctccagc	cctccggaca	gctggtgtcc	ccgcgaccgc	cacggtgca	ccgcttctgg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccaggc	gagggtggtg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcggc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgcctgttcc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gaggcgccgg	cgcgccccga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcagggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagccc	1500
	atggggccca	actggtctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	cccccgctgtc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgtctc	ctcttgcccc	tgctggtggg	gggtgtagcc	1680
	tcccgctga						1689
	<210> 78						
	<211> 1749						
30	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MTMMP						
35	<310> X90925						
	<400> 78						
	atgtctcccg	ccccaaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
40	gcgctcgcc	ccctcggtctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtaccacac	cacagcgctc	acccagtcac	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaatggcaa	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccc	aggtgggcga	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgaggcgcg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctgggtggc	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctgggggt	cgagcattcc	agtgaacctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
	taccagtggc	tggaacacga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgcgc	gggcatccag	840
	caactttatg	gggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttctctga	taaacccaaa	aacccacact	atgggcccc	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgtccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
	tggcgggggc	tgccctgcgtc	catcaacac	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaa	gagacaaagc	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaaac	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggtcg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctactcttcc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcca	1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggaggac gaggaggcg gggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtgggtg tggcgtgct gctgctgctc ctgggtgctg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 5 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcacatc tgggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatatgt caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 acaggggtgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcgcg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcaccc acccgcacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 accagtgggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gacctctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccgc gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac accccatac cacggcggca cacccgagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggt cagggcggt cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgccctt cgccaagttc atctag 756

15
 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25
 <400> 82
 atgggcccata tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggc cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcacctggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 30 agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg gccggtaact ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc ttgggctataa tacgtatgcc tccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctcctt gttcctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacagggg ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccttggtg aggggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40
 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45
 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50
 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 cacgggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgtgccac tgataggaa 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc tctgcctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccctt cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtttaagtgt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggataac gaggagtgtt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgggg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcaag gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

<210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 15 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tgcagtcgga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggc cggccccgcg 480
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

<400> 85
 atggctcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gacttggggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420
 45 gaagattttg tcagtgcgaa cagtaacaac aagagagcac cactactggc caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggttg agaataata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgcggg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgtatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccc acgggctgoc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaatto tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gtttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 cactgcattg gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcatoct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaaa 1260
 cgtatcccc tgccggagaca ggtaacagtt tccgctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg 1740
 cccccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 10 actcatcaga gtgatgtctg gtccctcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgcctt acccagggat tcccggtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgg tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcc cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86

30 atggggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggcgg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcttcggagt ccttgggggac ggagcagcgc gtctgggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccc gccagcagga gcagttgggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgcg ccgggggttg tcccatgggg ccactgtct gggtaagga tggcacagg 240
 ctggtgcccct cggagcgtgt cctgggtggg cccagcggc tgcagtgct gaatgcctcc 300
 cagcaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtacaga cgctccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc cttactgga cagggcccga gccgatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc 540
 aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcyg cgaacaccg 600
 attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgtgg acgtgctgga gcctccccg caccggcca tctgcaggc ggggctgccg 780
 gccaacccaga cggcgtgtgt gggcagcgac gtggagttcc actgcaaggt gtacagtgc 840
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtggggccg 900
 45 gacggcacac cctacgttac cgtgtcgaag acggcggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
 ctagagggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggag cgggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggagctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tctgttcat cctgggtggg gcggctgtga cgctctgccg cctgcccagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcgaag 1260
 50 cgacaggtgt cctcgagtc caacgcgtcc atgagctoca acacaccact ggtgcgcac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccag ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
 gccgaccccc aatgggagct gtctcgggac cggtgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgat ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctct gggggcgcyg cggcccccgg gcctggacta ctccctcgac 1740
 acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgccctaccg 1800
 gtggccccgg gccatggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggga cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccctg aggccttggt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggctcctt 2040

```

      ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg ccatccctgtg 2100
      gagagctct tcaaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
      cagacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgccg cgccctcca gaggccacc 2220
      ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
5    ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
      agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgccccggc cccaccagc 2400
      agtgggggct cgcggacgtg a                                     2421

10    <210> 87
      <211> 2102
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

15    <300>
      <302> HGF
      <310> E08541

      <400> 87
20    atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
      ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120
      accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
      tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
      tgaaaaaaga attttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
25    gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
      aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgctt tcgagctatc 420
      ggggtaaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
      ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
      aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
30    caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
      aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccc caatcccgat ggccagccga 720
      ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
      gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttgga aacaactgaa tgcattcaag 840
      gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
35    gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaaattc aagtgcagg 960
      acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcacctgg tgttttacc 1020
      ctgactccaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
      gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
      ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
40    gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
      atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
      gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccatcccgta atatcttgtg 1380
      ccaaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
      tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
45    gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctogagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
      ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
      occagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
      ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
      aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
50    tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
      ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
      catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
      ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
      gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
55    ca                                     2102

      <210> 88
      <211> 360
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens
60

```

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagccccgt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgccccggg ccgaggggaag ggccccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagccgg agtcccgaga 180
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacact tcccatccag 300
 acagccgagc tcaactccga acttgctcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 15 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca cttctcttggc cttcgccctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg ccccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctctcg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagc tgtagacccc tccgacctg 300
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagtctt tccaatatga cacctggaag 360
 30 cagtccaccc agcgccctgcg cagggggcctg cctgcccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgctc cctgattgct 480
 ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gcccccacag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660
 35 tctcctgacc cagtccccgt gccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 40 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atggggggccg ccgcggggccg gagccccac ctggggggccg cgcccgcccg ccgcccgcag 60
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctctgctgctg ccccggggtc cacgcaggcc 120
 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
 agtgcgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaaatc acagagtcca gacgagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acatatattaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgatc aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggcaactgcc cctgcctggg aagaggacac 720
 caggcggttg atgttggcca gcccggggac ggactgaagc tggtagcgca ggacaggctt 780
 gtccctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcgggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgocg	ctatgaaatt	gagtggtatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatatctcga	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aacttttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgttggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tattttgtcac	1560
	agagtgtctc	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttattttct	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gattgtggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaattgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatggaga	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcataat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagctctg	caaaaactga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcttccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	cacccctctc	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggctcagt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	ccagaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggaatttg	tgtttaatat	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatactc	3060
	ctgacctaca	aaggcgctct	ctctgccaaa	ggtagccgtg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgtgtttta	ctcaggggcc	ctcaaatcc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgagg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtcagat	gagtcoccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cggtctcacc	agcatttccag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaaag	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagccccttg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttactttccg	3780
50	gtctgtggga	agctttctct	agacgtctcg	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggctctc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaaag	tggcagggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgtccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

```

ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
gcttacacgc agaaggggtt gggttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgcctt 4680
cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
ctgagatacg tggaccagggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgate agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860
accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttcctg tgaggaatgg aagctctatt 4980
gttgacttgt ctcccttat tcatcgcact ggtggttatg aggccttatga tgagagtga 5040
gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata ttgtcagcc actaaatccc 5100
10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggctcc 5160
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag ctcctgtcg tctgtcctga tgaagtga 5400
15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctcctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
tttgagctcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
accaaggggg catccttttg acggtcgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
20 gtccctgtgt tctcccttgc catattcaat ggggaagagc acgaggagtg catcatagag 5760
agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
tggaatacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
25 aaaacctacg acctgcggtt gctctcctct ctcaccgggt cctggctcct ggtccacaac 6060
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaagggttat 6240
ccgtgtggtg gaaataagac cgcctcctcc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctggggc 6360
tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccaacgat 6600
35 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttcctct aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
tcttcacca tcttcttcca ctgtgacctt ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
gggggtgggt ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagctgacc 7020
acttgctgta ggagaagttc agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
cagggaaagg aagggcagga gaacgacct attaccacca agtcagtga agcctcagc 7200
45 tccctgcatg gggatgacca ggacagtga gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
gttcaactcg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
aaagggaggt ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440
50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

```

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gcccgcgtct	cgtctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtcacocg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggaactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggag	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcacca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgtgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcga	acatcctcag	cgcgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgcgtgca	tgccagagtg	ccccctgggc	tctatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaa	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tcgcaggggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcagaggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggt	ctccttgtcc	1200
20	ttctataaaa	acccttcgct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atctcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcattcatcat	aacctggcac	cggtaaccggc	ccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	cgttttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctctac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgacccaa	tgttccagtt	ccttccatct	ccttgagcgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgog	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggtga	ataccgcaaa	2160
	gtcttttgaga	atctctgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcacoga	cccggaaagc	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtcttttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcctgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	ttccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagtc	cacaagctaa	accggctaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgctcgctg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaaatgga	gtgtgtgatg	cctctgtgaa	cccggagtag	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttctctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcac	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggctgctt	gggatggtct	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtgggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggt	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacccgatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatata	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggctgc	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagtcoc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggtc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttgcgt	tgtcatgga	gggcgccctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcttgacatg	3720
	ctggtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttccctg	3780


```

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
gagagcgctc ccctggaccc ctccggctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctctccg cgccagcttc 4020
5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaaccgagcg ggccttgccc 4080
ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
10 <211> 726
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
15 <302> PDGFB
    <310> NM002608

<400> 92
20 atgaatcgct gctggggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60
   gaggggggacc ccattcccca ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatcccgctcc 120
   tttgatgata tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
   gagcctgaaca tgaccccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
   aggagcctgg gttccctgac cattgctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
   accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgcaa cttcctggtg 360
25 tggccgccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
   tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
   aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
   gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
   gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccg gcccccaag 660
30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgg 720
   gcctag 726

<210> 93
35 <211> 1512
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
40 <302> TGFbetaR1
    <310> NM004612

<400> 93
45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggcggcgccg 60
   gcggcgggcg cggcgggcgt gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
   tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
   accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgaact aattcctcga 240
   gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
   tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
50 cttggtcctg tggaactggc agctgtcatt cctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
   ctcattgtga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
   gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacggt gaaagactta 540
   atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
   attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaactg 720
   tcgtggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780
   ggattttatg cagcagacaa taaagacaat cgtacttgga ctcagctctg gttgggtgtca 840
   gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaca gatacacagt tactgtggaa 900
   ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
60 gttggtagcc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaatcaaa gaatatcttg 1020
   gtaagaaga atggaaactg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
   gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

```

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagcct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	agggtgctgt	ggccgctcgc	ctgtgggtct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatct	atgatgtggt	tctgagtcct	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aaagcttgct	taaatgtgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtt	cccaccccca	1080
	gaaataaaaat	ggataaaaaa	tggaaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcct	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaaagct	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	agtgagagaag	tgtggaggag	ttccaggagg	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgtctctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgcacatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgtttgtc	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatacct	tgaggagacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaaagca	tcaaggtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tcgcgagagt	gaggaaggag	gcaggaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatoctacg	gaccgttaag	cgggcctaag	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtgggtg	cctttgggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

```

5  acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
   gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
   cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
   tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
   aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
   cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
   aagtccctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
   accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
   tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttata ggagaagaac 3120
10  gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
   agaaaaggag atgctcgcc ccttttgaat tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
   gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
   ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
   gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
15  gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
   ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttcgata 3540
   tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
   tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
   agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacattttgaa 3720
20  gatattcccgt tagaagaacc agaagtataa gtaattcccag atgacaacca gacggacagt 3780
   ggtatggttc ttgctcaga agagctgaaa accttggaaag acagaaccaa attatctcca 3840
   tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
   cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
   agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
25  cagattctcc agcctgactc gggg                                     4044

```

<210> 95

<211> 4017

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

<310> AF063657

<400> 95

```

40  atggctcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
   acaggatcta gttcaggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcacccag 120
   cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
   tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaagggc tgagcataac taaatctgcc 240
   tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
   cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttaaagaa gaaggaaaac 360
   gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
45  gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagagc tegtattcc ctgccgggtt 480
   acgtcaccta acatcactgt tacttttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
   ggaaaacgca taatctggga cagtagaaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600
   gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaaactat 660
   ctcacacatc gacaaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
50  aaattactta gaggcatac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
   agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
   cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
   atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
   tctgttaaca cctcagtga tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020
55  cagcaggtgc ttgaaacggt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
   gcatttccct cgcgggaagt tgtatgggtt aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
   gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
   gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
   actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
60  ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tgggtatccct 1380
   caacctacaa tccaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
   gacttttgtt ccaataatga agagtccttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

```

	agaattgaga	gcatacactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagtctcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaac	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattgggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgac	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttgg	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttccaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acatttgcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atTTTTTctc	cagcactaca	catggagcct		2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagcttttg	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	ctccagaaa	gtgcattcat	3060
	cggggacttg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agataactga	3180
	cttctctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggaactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	agtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	gttttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcagggt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaggaa	aatcgcgctg	3960
	tgtctccccg	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcccgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgggtgagt	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtcacagcct	gtccatctcc	tgcaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggt	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	cggcgggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctacccaggg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgcc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagtg	gctcaaaggga	1020
10	cccatactgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	taccccccg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	ccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	ctgcacggc	ctacgggggtg	cccttcgctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	cacctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgccg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgcca	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggtat	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgtcctgag	ctgccaaacc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	accgccttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggagggt	ggcacttggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgccccagca	cgaggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaaga	ccggcgcagc	1980
	catgccaagc	atgcccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtc	2040
	acgcagaact	tgacgcacct	cctggtgaac	gtgacgact	cgctggagat	gcagtgcttg	2100
	gtggccggag	gcacgcgcgc	cagcatcgtg	tggtaaaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcaccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	ggtagccggg	tcatacgctg	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacctc	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggy	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	ggcgtgacac	caagccgacg	2760
	ggccccctca	tggtgatcgt	ggagttctgc	aagtacggca	acctctccaa	cttcctgcgc	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggttgag	cccgctgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tcacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccg	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgaagt	gtggtccttt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgcgcgat	catctgaac	tgttggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctgggtga	gatcttgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgacctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	ctctgtggag	acagagacag	acagtgaggat	ggtgctggcc	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtgggtct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggttttggc	ccaataatca	gagtgccagt	gagcaaaggg	tggagggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctogggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatgt	gttccctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatgt	atgatgtggt	tctgagtcctg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcagtag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	atgatgaagaa	atcttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctct	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccctgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	tgtctcta	tgaaggaaaa	aaacaaactg	taagtaccct	tgttatccca	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgttttga	agaacttgg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcctcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gtgtgtcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcacctctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcaggta	cttagcaggt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctatt	caatattggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	gggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttccctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtggtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

5  ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
   gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
   gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
   ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
   tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
   tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
   agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
   gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
   ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10 tcttttggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
   cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
   agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
   cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15  <210> 98
   <211> 1410
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

20  <300>
   <302> MMP1
   <310> M13509

25  <400> 98
   atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
   ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
   tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagt 180
   gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30  gctgaaaccc tgaagggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
   gtctcactg agggaaaacc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
   tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
   tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
   atatcttttg tcagggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35  cttgctcatg cttttcaacc aggcccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
   gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
   ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
   accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
   ggacgttccc aaaatctctg ccagcccatc ggcccaaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40  aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
   ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgc gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
   tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
   cgggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
   cccaaggaca tctacagctc ctttggtctc cctagaactg tgaagcatac cgatgctgct 1140
45  ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
   gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
   ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gattttttct tttctttcat 1320
   ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50  aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

   <210> 99
   <211> 1743
   <212> DNA
55  <213> Homo sapiens

   <300>
   <302> MMP10
   <310> XM006269

60  <400> 99
   aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcatcc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

5 agtctgtctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct ggggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tatttacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccct 840
 ggtgcccaaa aaatctgttc cttcgggac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 ttctttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcataatttg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat acctgggtt ttcttccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttag 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atatttaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 ctt 1743

 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873
 40
 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgtctg tccagccggc gccgctgctg tcccgggctc tgccgcggga cggccaccac 120
 45 ctccatgccg agagaggggg gccacagccc gggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
 cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagca gcctcaggcc tcccgcgtgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggtagt gagcgtgtg 420
 50 acgccactca ctttactga ggtgcacgag ggcggtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 aggtactggc atgggagca cctgcgcttt gatgggcctg ggggcacact ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 55 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 tgcccactg tcacctccag gacccagccc ctgggcccct aggtgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgtgggagcc agacgccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1020
 60 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc caggggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaagagcca gtccctgggc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggccctggta ggttccgggt ccatgtgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 taattcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcaccgcgg tgtagacagt 1260


```

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga                                     1467

5
<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15
<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacaa acttccagtg acaaaaatga aatatagttg aaacttaatg 180
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggaagtaat ttacccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtgggtttttg cccgtggagc tcctggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg ctttttgacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaattta 1200
atcttctcct tatggccaac ctgcccattc ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaaggtat atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggccc taaaattgat gcagtccttc actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag                                     1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctgc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60
ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcggcg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gctaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaaacttg acgataaacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg gggtcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag ttttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgactctttt tggaattaa gacatggcg acttctacce atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttcct cctgggccaa attatggagg agatgcccac 600

```

```

5   tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaagget acaacttggt tcttggttget 660
    gcgcattgagt tcggccactc cttaggtcctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
    tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
    gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
    ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
    atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
    tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
    ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
    gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
10  aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctcaggaaac 1200
    caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
    gaagaagact tcccaggaaat tgggtataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
    atctatTTTT tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
    cgcgctcatgc cagcaaatte cattttgtgg tgtaa 1416
15

```

<210> 103

<211> 1749

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP14

<310> NM004995

25

<400> 103

```

    atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgtctcc cctgtctcac gctcggcacc 60
    gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
    caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
    ctctcagcgg ccattcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
    gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300
    gctgagatca aggccaatgt togaaggaaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
    cataaatgaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
    tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
35  gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
    tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggcc 600
    catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
    tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tccgtgtggc tgtgcacgag 720
    ctgggcccag ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
40  taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840
    caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
    tcccggcctt ctgttctctga taaacccaaa aacccacact atgggcccaa catctgtgac 960
    gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
    ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
45  tggcggggcc tgcttgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
    ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
    aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260
    tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
    gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
50  gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
    aacaaatact ggaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
    gccctgaggg actggatggg ctgccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
    gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
    gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
55  ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
    aaggtctga 1749

```

<210> 104

<211> 2010

<212> DNA

60 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5
10
15
20
25
30
35
40

<400> 104
atgggacgagc acccgagcgc gcccgagcgg ccggggtgga cgggcagcct cctcggcgac 60
cgggagggagg cggcgcgggcc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgectg 120
ggccttggcg tagcggccga agacgcggag gtccatgccc agaactggct gcggctttat 180
ggctacctgc ctcagcccag ccgccatatg tccaccatgc gttccgcccga gatcctggcc 240
tcggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccgggtg gctcgacgaa 300
gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtgggggtgc cagaccagtt cgggggtacga 360
gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgctacgccc tcaccgggag gaagtggaac 420
aaccaccatc tgacctttag catccagaac tggggagcagg ccacgcccct ggtcttccag 480
atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgcccct ggtcttccag 540
gaggtgcccct atgaggacat ccggctgcgg cgacagaagg aggcgcgacat catggtactc 600
tttgccctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccgggtg ctttctggcc 660
cacgcctatt tccctggccc cggcctaggg ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
tggaccttct ccagcactga cctgcattga aacaacctct tcctgggtggc agtgcattga 780
ctgggcccac cgctggggct ggagcactcc agcaacccca atgccatcat ggcgcgcttc 840
taccagtggg aggcagtgga caacttcaag ctgcccagagg acgatctccg tggcatccag 900
cagctctacg gtaccccaga cggctcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
ccacggcggc caggccggcc tgaccaccgg ccgcccgggc ctcccagcc accaccccca 1020
ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg gggccccccag tccagcccag agccacagag 1080
cggcccagcc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
cgcggggaga tgttcgtgtt caagggccgc tgggtctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
ctggacaact atcccatgcc catcgggcac ttctggcgtg gtctgcccgg tgacatcagt 1260
gctgcctacg agcgccaaga cggctcgtttt gtctttttca aaggtgaccg ctactggctc 1320
tttcgagaag cgaacctgga gcccggttac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
atcccctatg accgcattga caccggccatc tgggtgggagc ccacaggcca caocttcttc 1440
ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaggggc cttcctgagc 1560
aatgacgcag cctacaccta cttctacaag ggcacaaaat actggaaatt cgacaatgag 1620
cgctgcgga tggagcccgg ctaccccgaag tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgcccct caacccccac 1740
gggggtgcag agcccggggc ggacagcgca gagggcgacg tgggggatgg ggatggggac 1800
tttggggcgg ggttcaacaa ggacgggggc agccgcgtgg tgggtcagat ggaggaggtg 1860
gcacggacgg tgaacgtggg gatgggtgct gtgccactgc tgctgtctgt ctgctgtcgt 1920
ggcctcacct acgcgctggg gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
tgcaagcgtc cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105
<211> 1824
45 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP16
50 <310> NM005941

55
60

<400> 105
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttccgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttgggtt acaaaagtac ggttaccctt caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtctg gctctgcaga gacctgcag ctgcccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgttaact ctctgacatt tgaagaagtg cctcacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcactc gggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

```

5      ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
      ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
      tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
      actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
      gatgatattac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
      agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
      gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
      aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
      aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10     attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
      gggaattttt tggtctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
      cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tgggtattgat 1320
      tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
      agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15     aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
      ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatcc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
      catccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
      gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
      actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
20     gtttacactg tgttcagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
      cgctctatgc aagagtgggt gtga

```

```

25     <210> 106
      <211> 1560
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

```

```

30     <300>
      <302> MMP17
      <310> NM004141

```

```

      <400> 106
35     atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatacctgg acgaggccac cctggccctg 60
      atgaaaaccc cagcgtgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tcgcaggaga 120
      cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggacg 180
      ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
      aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgccgag 300
      atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttoga cggccccggc 360
40     ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga caccactttt 420
      gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgttttga 480
      gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540
      atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgaccgcg tgcgctacgg gctcccctac 600
      gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45     cagcccgagg agcctccctt gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccggcc 720
      aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
      gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggacog gcacctggtg 840
      tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
      tgggacggcg tgtagcagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
50     tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
      agcctcccgc ctggcgggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
      ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggacccccggc 1140
      taccocgccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgtggacga cgccatgcgc 1200
      tggtcgacg gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
55     gagctggagg tggcaccggg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
      gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cgcagagggg gccccgcgc 1380
      cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
      tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
60     ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcgg ccagggccct gacgctatga 1560

```

```

<210> 107

```

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10	atggaggcgc	taatggcccg	gggcgcgcgc	acgggtcccc	tgagggcgct	ctgtctcctg	60
	ggctgcctgc	tgagccacgc	cgccgcgcgc	ccgtcgccca	tcatcaagtt	ccccggcgat	120
	gtcgccccc	aaacggacaa	agagttggca	gtgcaatacc	tgaacacctt	ctatggctgc	180
	cccaaggaga	gctgcaacct	gtttgtgctg	aaggacacac	taaagaagat	gcagaagttc	240
	tttgactgc	cccagacagg	tgatcttgac	cagaatacca	tcgagaccat	gcggaagcca	300
15	cgctgcggca	accagatgt	ggccaactac	aacttcttcc	ctcgcaagcc	caagtgggac	360
	aagaaccaga	tcacatacag	gatcattggc	tacacacctg	atctggaccc	agagacagtg	420
	gatgatgcct	ttgctcgtgc	cttccaagtc	tggagcgatg	tgacccact	gcggttttct	480
	cgaatccatg	atggagaggc	agacatcatg	atcaactttg	gccgctggga	gcatggcgat	540
	ggataccctt	ttgacggtaa	ggacggactc	ctggctcatg	ccttcgcccc	aggcactggt	600
20	gttgggggag	actcccattt	tgatgacgat	gagctatgga	ccttgggaga	aggccaagtg	660
	gtccgtgtga	agtatggcaa	cgccgatggg	gagtactgca	agttcccctt	cttgttcaat	720
	ggcaaggagt	acaacagctg	cactgatact	ggccgcagcg	atggcttcct	ctgggtgctc	780
	accacctaca	actttgagaa	ggatggcaag	tacggcttct	gtccccatga	agccctgttc	840
	accatgggcg	gcaacgtga	aggacagccc	tgcaagtttc	cattccgctt	ccagggcaca	900
25	tcctatgaca	gctgcaccac	tgagggcgc	acggatggct	accgctgggt	cggcaccact	960
	gaggactacg	accgcgacaa	gaagtatggc	ttctgcccctg	agaccgccat	gtccactggt	1020
	gggtgggaact	cagaagggtg	cccctgtgtc	ttccccttca	ctttcctggg	caacaaatat	1080
	gagagctgca	ccagcgccgg	ccgcagtgc	ggaaagatgt	ggtgtgcgac	cacagccaac	1140
	tacgatgacg	accgcaagtg	gggcttctgc	cctgaccaag	ggtacagcct	gttcctcgtg	1200
30	gcagcccacg	agtttgccca	cgccatgggg	ctggagcaact	cccaagaccc	tggggccctg	1260
	atggcaccca	tttacaccta	caccaagaac	ttccgtctgt	cccaggatga	catcaagggc	1320
	attcaggagc	tctatggggc	ctctcctgac	attgaccttg	gcaccggccc	cacccccaca	1380
	ctgggcccctg	tcactcctga	gatctgcaaa	caggacattg	tatttgatgg	catcgctcag	1440
	atccgtgggtg	agatcttctt	cttcaaggac	cggttcattt	ggcggactgt	gacgccacgt	1500
35	gacaagccca	tggggccctt	gctggtggcc	acattctggc	ctgagctccc	ggaaaagatt	1560
	gatgcggtat	acgaggcccc	acaggaggag	aaggctgtgt	tctttgcagg	gaatgaatac	1620
	tggatctact	cagccagcac	cctggagcga	gggtaccccc	agccactgac	cagcctggga	1680
	ctgccccctg	atgtccagcg	agtggatgcc	gcctttaact	ggagcaaaaa	caagaagaca	1740
	tacatctttg	ctggagacaa	attctggaga	tacaatgagg	tgaagaagaa	aatggatcct	1800
40	ggctttccca	agctcatcgc	agatgcctgg	aatgccatcc	ccgataacct	ggatgccgtc	1860
	gtggacctgc	agggcgcgcg	tcacagctac	ttcttcaagg	gtgcctatta	cctgaagctg	1920
	gagaacccaa	gtctgaagag	cgtgaagttt	ggaagcatca	aatccgactg	gctaggctgc	1980
	tga						1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60	atgaagagtc	ttccaatcct	actgttgcgt	tgcggtggcag	tttctcagc	ctatccattg	60
	gatggagctg	caagggtga	ggacaccagc	atgaaccttg	ttcagaaata	tctagaaaac	120
	tactacgacc	tcgaaaaaga	tgtgaaacag	tttgtagga	gaaaggacag	tggctcctgtt	180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaaccacc	ttacatacag	gatttgtgaat	360
	tatacaccag	at ttgccaaa	agatgctgtt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaaatgtt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tggggccagg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aattttattc	togttgctgc	tcatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tgggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactcccct	gagaccccc	tggtagccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgtcctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
15	gatgccgcac	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tgggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccattttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tattttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctgtt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttattttctt	actggatctt	cacagttgga	gtttgacca	1380
	aatgcaaaga	aagtgcacaca	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434

25 <210> 109
 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP8
 <310> NM002424

	<400> 109						
35	atgtttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttctgtgat	cttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagtcc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgt	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tgggttttatg	300
	ttaacccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
40	acccacagc	tgtagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cgggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaattttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgtcca	ctcctctgac	cctgggtgct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcaggga	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggacca	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aatgaatttt	tattttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	at tttcctat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaagg	1080
	tatccaag	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gtttttctaca	gaagttaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcatggagcc	aggttatccc	aaaagcata	cagggtgcctt	tccaggaata	1260
55	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacattttc	tccatgtctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgtcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404

60 <210> 110
 <211> 2124
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

	atgagcctct	ggcagccccc	ggtcctgggtg	ctcctgggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
	cccagacagc	gccagtcac	ccttgctgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10	gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatgggt	acactcgggt	ggcagagatg	180
	cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
	cccagaccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgcggg	300
	gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
	atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcggaa	gacttgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15	tttgcccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgccc	tcaccttcac	tcgcgtgtac	480
	agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	ggtgtcgcgg	agcacggaga	cgggtatccc	540
	ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggccccgg	cattcagggg	600
	gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccttgggca	agggcgtcgt	ggttccaact	660
	cggtttgga	acgcagatgg	cgcggtctgc	cacttccctc	tcattcttga	gggcgcgtcc	720
20	tactctgcct	gcaccaccca	cggtcgtctc	gacggcttgc	cctgggtgag	taccacggcc	780
	aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccaggac	840
	ggcaatgctg	atgggaaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
	gcctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaactac	960
	gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgccc	accgagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
25	aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
	tgtaccagcg	agggccggcg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
	agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcct	cgtggcggcg	1200
	catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
	cctatgtacc	gcttcaactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30	cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
	cccacggctc	cccgcagcgt	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
	cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccca	caggcccccc	cactgctggc	1500
	ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
	ttcgacgcca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35	cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccctc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
	ccgcgcgtgc	cccgcaagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
	ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctggg	cccagggcgt	1800
	ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
40	agggggaaga	tgctgctggt	cagcgggcgg	cgctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgag	1920
	atggtggatc	cccgagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggg	gcctttggac	1980
	acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
	cgcgtgagtt	cccgagtgga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggtacgt	gacctatgac	2100
	atcctgcagt	gccttgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

60

atggctgacg	ttttccccgg	caacgactcc	acggcgctctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
gcccgcgaaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcaacgag	tgaaggacca	caaattcatc	120
gcgcgcttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctgggggttt	180
gggaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
tttgttactt	tttctgtgct	gggtgcggat	aagggacccg	acactgatga	ccccaggagc	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggttttacc	taaaggctga	gggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaag	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atocctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gottaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaaac	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacggtgggg	acctcgtgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgtcct	gttgatatga	atgcttgccg	ggcagcctcc	atttgatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagtctctc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	cccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210>	112					
	<211>	2022					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
35	<300>						
	<302>	PKC beta					
	<310>	X07109					
	<400>	112					
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgccgcgc	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgcctcccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tgcaaacgag	gtgccatgaa	240
	tttgctcacat	tctcctgccc	tggcgctgag	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcgcgc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	cccctatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaatg	ctocctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttctc	ctgaaagaat	cggacaaaag	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	ggtgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aattttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aattggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	cttttgtgat	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	cccctgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tggtcttctt	acagagtaag	1380

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

	atgtcgtctg	gcaccatgaa	gttcaatggc	tatttgaggg	tccgcatcgg	tgaggcagtg	60
	gggctgcagc	ccacccgctg	gtccctgcgc	cactcgctct	tcaagaaggg	ccaccagctg	120
10	ctggacccct	atctgacggg	gagcgtggac	caggtgcgcg	tgggccagac	cagcaccaag	180
	cagaagacca	acaaaccac	gtacaacgag	gagttttgcg	ctaacgtcac	cgacggcggc	240
	cacctcgagt	tggccgtctt	ccacgagacc	cccctgggct	acgacttcgt	ggccaactgc	300
	accctgcagt	tccaggagct	cgtcggcacg	accggcgcct	cggacacott	cgagggttgg	360
	gtggatctcg	agccagaggg	gaaagtattt	gtggtataaa	cccttaccgg	gagtttctct	420
15	gaagctactc	tccagagaga	cggatcttc	aaacatttta	ccaggaagcg	ccaaagggct	480
	atgcgaaggg	gagtccacca	gatcaatgga	cacaagttca	tggccacgta	tctgaggcag	540
	cccacctact	gctctcactg	cagggagttt	atctggggag	tgtttgggaa	acaggggtat	600
	cagtgccaa	tggtcacctg	tgctgtccat	aaacgctgcc	atcatcta	tggtacagcc	660
	tggtacttgg	aaaacaatat	taacaaagt	gattcaaa	ttgcagaaca	gaggttcggg	720
20	atcaacatcc	cacacaagtt	cagcatccac	aactacaa	tgccaacatt	ctgcgatcac	780
	tgtggctcac	tgctctgggg	aataatgcga	caaggacttc	agtgtaaa	atgtaaaatg	840
	aatgtgcata	ttcgatgtca	agcgaacgtg	gccoctaact	gtggggtaaa	tgcggtggaa	900
	cttgccaaga	ccctggcagg	gatgggtctc	caacccggaa	atatttctcc	aacctcgaaa	960
	ctcgtttcca	gatcgaccct	aagacgacag	ggaaaggaga	gcagcaaaga	aggaaatggg	1020
25	attgggggtta	attcttccaa	ccgacttggg	atcgacaact	ttgagttcat	ccgagtgttg	1080
	gggaagggga	gttttgggaa	ggtgatgctt	gcaagagtaa	aagaaacagg	agacctctat	1140
	gctgtgaagg	tgctgaagaa	ggacgtgatt	ctgctggatg	atgatgtgga	atgcaccatg	1200
	accgagaaaa	ggatcctgtc	tctggcccg	aatcacccct	tcctcactca	gttggtctgc	1260
	tgctttcaga	cccccgatcg	tctgtttttt	gtgatggagt	ttgtgaatgg	gggtgacttg	1320
30	atgttccaca	ttcagaagtc	tcgtcgtttt	gatgaagcac	gagctcgctt	ctatgctgca	1380
	gaaatcattt	cggctctcat	gttcctccat	gataaaggaa	tcattctatag	agatctgaaa	1440
	ctggacaatg	tcctgttgga	ccacgagggg	cactgtaaac	tggcagactt	cggaatgtgc	1500
	aaggagggga	tttgcaatgg	tgtcaccacg	gccacattct	gtggcacgcc	agactatata	1560
	gctccagaga	tcctccagga	aatgctgtac	gggcctgcag	tagactggtg	ggcaatgggc	1620
35	gtgttgctct	atgagatgct	ctgtggtcac	gcgccttttg	aggcagagaa	tgaagatgac	1680
	ctctttgagg	ccatactgaa	tgatgaggtg	gtctacccta	cctggctcca	tgaagatgcc	1740
	acagggatcc	taaaatcttt	catgaccaag	aacccccacca	tgcgcttggg	cagcctgact	1800
	cagggaggcg	agcacgccat	cttgagacat	ccttttttta	aggaaatcga	ctggggccag	1860
	ctgaaccatc	gccaaataga	accgcctttc	agacccagaa	tcaaataccg	agaagatgtc	1920
40	agtaattttg	accctgactt	cataaaggaa	gagccagttt	taactccaat	tgatgaggga	1980
	catcttccaa	tgattaacca	ggatgagttt	agaaactttt	cctatgtgtc	tccagaattg	2040
	caaccatag						2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

55	atgtttggcag	aactcaaggg	caaagatgaa	gtatatgctg	tgaaggctct	aaagaaggac	60
	gtcatccttc	aggatgatga	cgtggactgc	acaatgacag	agaagaggat	tttggctctg	120
	gcacggaaac	accggtacct	tacccaactc	tactgtctgt	tccagaccaa	ggacggcctc	180
	tttttcgtca	tggaatatgt	aaatgggtgga	gacctcatgt	ttcagattca	gcgctccgga	240
	aaattcgacg	agcctcgctt	acggttctat	gctgcagagg	tcacatcgcc	cctcatgttc	300
60	ctccaccagc	atggagtcat	ctacagggat	ttgaaactgg	acaacatcct	tctggatgca	360
	gaaggctact	gcaagctggc	tgacttcggg	atgtgcaagg	aagggttctt	gaatgggtgtg	420
	acgaccacca	cgttctgtgg	gactcctgac	tacatagctc	ctgagatcct	gcaggagttg	480

gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggccc ctggggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgagggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagtcctg gctcagcaag gaggctgtca gcattcttga agctttcatg 660
 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720
 5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcac taaaacccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aagggtttctc ctacttttggg gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggctcgagg cgggcgagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgtt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 aagtgcacac actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgcca tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcatgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780
 ttgggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 35 gttaattgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgccttc agacagaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
 ctctcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
 accagcactt tctgtggtac tcttaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgataattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tottaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcaggagcac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 atggagcaaaa aacaggtggt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gacctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcggtccc cagcgtctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 5 tgtgaagggg gtgggtctgaa ttaccataag agatgtgcat taaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattgggtc agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tctacacccc gggccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggccttg agtgcaaaag ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagac aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtggcag 840
 15 aacgacagt gcgagatgca ccagaccacg aggacgcca cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgtgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctctcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tctaatggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tctattatgt gggagaaaaa gtggtcaatc ctccagccc atcaccaatc 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtgggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccggt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaaat 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 ctcatcacc ctgggtgttg aaatttgag tgtatgttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaacccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtccttcc gtaggtcagt ggtgggtacc ccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggtc acaatcgtc tctagacatg tggctctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccaccaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttate 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggttac aggactatca gacctgggta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagcgctaca tcacctga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatcctatg a 2451

<210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 50 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattacccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccgactc 120
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
 tcatctctac tgcaaatgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagtt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaaag ctccacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggctgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaaagt	accaagagac	960
	tgccttgag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agttccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttctg	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctgttcttt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagg	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcatgtgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	cccagaacg	agtcttttga	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	catttttaaga	atatttgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggtattg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcatttcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgtttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aatgtctgca	tttatgtacc	caccaaatacc	atggagagaa	2400
	atttctgggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 12121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	cacctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcattg	cagatcattg	tgaaggcaca	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatggtt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgctaata	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgatgga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acatttttgc	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	ctcagggcca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctgc	aataaaggcc	ttaaagaaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggt	agagaagaga	gttctttcct	tgccctggga	gcacccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgtttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcagggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtctga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgtagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgt	ccttcggggt	tctcctttat	gaaatgctga	ttggctcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttacccacgg	1800
	tggtctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggtg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgcgg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtagagaa	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tgagagctgga	agaggctttc	240
	cgcttggccc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctc	300
40	gcgacgcctg	gcctggcatg	tcggggagaa	gacaaaatcta	tctaccgcgg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgcccagc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcttc	atcccggaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctgggtgcg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcagatg	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttccctg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttgtt	cctggctcatt	gagtaacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctc	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgttttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgagcatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gaogactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgtctta cctccaccat 60
gccaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcy ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
25 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagcccggg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgccttg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
45 ccccaccacc gtcccagccc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
tcccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgcccgtgac ccccgacct gccgcgccc ctgccgagc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tggtctctgc tcgcccgtgc gctgctccc 60
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgcgcggccc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcgagagccc acgcggggcg gccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	accagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtggag	aaagactcaa	tgcattgccac	gggaggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttcttttaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggcccca	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgcca	tgcattgtta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttcctgcca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttctcggga	tgttgagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgtcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggaccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagt	tgtctgtaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	cccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagtcca	ccaccaaaaca	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcattgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgt	tctagttttg	aggaaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	aggtttgctg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggaggtgg	ccagttagct	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgtttc	gatgtgggtg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgatca	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtaacctga	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcataca	ggttgttaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgogagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcagttgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatgt	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggcccc	tgcgggcggc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggc cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgcctcttcg cacaccgcag gcgcccggc ccacacccag tgcgcgcgg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggcccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 10 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacggtgtc gtgcacctga actgggctgc cgaggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 15 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcttg cctacgtgac gtgtcaggac ctctgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atggttatgg tgatcaaagc cctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgcctgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 20 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacagctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgggc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 25 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttgattt ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> J02078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgagggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
 50 aggatctctc aatccctctg ggagaagggt attcggttg tccgctatct tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 128

```

5  atggaccggg agatggcage atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
   acctgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggtcca tatggtggtt acaatatttt 120
   atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
   cgcgatgccg tcctcctoct cacgtgcgcg atccacccag agctaattct taccatcacc 240
   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
   ccgtacttcg tcgcgcgaca cgggctcatt cgtgcattga tgctggtgcg gaaggttgct 360
   ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
   tatgaccatc tcaccccaact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
   gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgctc ccgccgcag ggggaggag 600
   atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

```

```

15 <210> 129
   <211> 161
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

20 <300>
   <302> NS4A
   <310> AJ238799

```

```

25 <400> 129
   gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgctatttgc ctgacaacag 60
   gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgaca 120
   gggaaatcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

```

```

30 <210> 130
   <211> 783
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

35 <300>
   <302> NS4B
   <310> AJ238799

```

```

40 <400> 130
   gcctcacacc tccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
   gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
   tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
   atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
   gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
   ctggggggat ggttgccgc ccaacttgc cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgt tgtggatatt 420
   ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
   gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
   ctagtcgtcg ggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
   gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50 accgactatg tgcttgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcatgacct ctctagtctt 720
   accatcactc agtgcgtgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
   tgc 783

```

```

55 <210> 131
   <211> 1341
   <212> DNA
   <213> Hepatitis C virus

```

```

60 <300>
   <302> NS5A
   <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgattttcaag 60
 acctggctcc agtccaaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccctctt ctoatgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagtctg ggggggcgac ggcacatgac aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca cgggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatct tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaac cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccacgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgaccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggt cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccctgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccgtca tgactcccc gagcgtgacc tcatcgagge caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggcgga gaacatcacc cgctggaggt cagaaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttcggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtcctggaag gaccocggact acgtccctcc agtggtagac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccctt ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 gtcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcaocggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgtag 1260
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttggg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac agggcgcctg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccacat atgcaactgag caactccttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gggcgagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcgtttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg tttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccccttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tgggtaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcacatgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acctggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggtct 780
 tacatcgggg gccctctgac taattctaaa ggcgcagaact gcggtatcg ccggtgcgcg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggt aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggctatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtcgcgc acgatgcac tggcaaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccogtg cccaccacc ccoccttgcc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaatc ctggctaggg aacatcatca tgtatgcgcc caccttgtag 1260
 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tggtactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata gggtggtctc atgcctcagg aaacttgggg taccgcctt gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc agggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttogttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcata atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggagggtcca agtgggtctc accgcaacac 120
 20 aatctttcct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttggaac tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgcgggcccc aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 aacctcgtcg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc cgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gagggggttg gaaggcggtg gactttgtac cgtcagagtc tatggaaaacc actatgcggt 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc cctactggt agcggcaaga gcactaagg gccggtgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg cgtcgcgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cgggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840
 ggggcgcccta tgacatcata atatgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcactcg cacagtctcg gaccaagcgg agcggctgg agcgcgactc gtctgtctcg 960
 ccaccgtac gctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacct caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgtcgcgac 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cacgcccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaacct aacacaccag 1560
 ggttgccctg ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagcta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgct ggtgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttata ttcagctgct cctattta 60

5 cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata tttctggacaa gttttcaaatt atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgatttgt tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccctc tgttgacagc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atgggtcccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgcagacc cgcccgtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
 aggttttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttgggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgtgtgc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtgggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaagtcc cgcggaaccg gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120
 50 tgttggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cgccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct cctccttttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tggtcagaaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttgggt ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

ttccatgccg  tgcccagagga  atttctccaa  ctctggtatc  ttcataaaat  cgggtgcactg  1020
agaatgcagc  tggacccatg  tgaagatacc  tcactccagc  ccacttccta  g              1071

```

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

```

<400> 137
15 atggccgcgg  ccacgcctag  cggcttgatc  cgccagaagc  ggcaggcgcg  ggagcagcac  60
   tgggaccggc  cgtctgccag  caggaggcgg  agcagcccca  gcaagaaccg  cgggctctgc  120
   aacggcaacc  tgggtggatat  cttctccaaa  gtgcgcctct  tcggcctcaa  gaagcgcagg  180
   ttgcccgcgc  aagatcccca  gctcaagggt  atagtgaacca  gggttatattg  caggcaaggc  240
   tactacttgc  aaatgcaccc  cgatggagct  ctgatggaa  ccaaggatga  cagcactaat  300
20 tctacactct  tcaacctcat  accagtggga  ctacgtgttg  ttgccatcca  gggagtgaag  360
   acagggttgt  atatagccat  gaatggagaa  gggtacacct  acccatcaga  actttttacc  420
   cctgaatgca  agtttaaaga  atctgttttt  gaaaattatt  atgtaatcta  ctcatccatg  480
   ttgtacagac  aacaggaatc  tggtagagcc  tgggttttgg  gattaaataa  ggaaggggca  540
   gctatgaaag  ggaacagagt  aaagaaaacc  aaaccagcag  ctcattttct  acccaagcca  600
25 ttggaagtgt  ccatgtaccg  agaaccatct  ttgcatgatg  ttggggaaac  ggtcccgaag  660
   cctggggtga  cgccaagtaa  aagcacaagt  gcgtctgcaa  taatgaatgg  aggcaaacca  720
   gtcaacaaga  gtaagacaac  atag              744

```

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

```

<400> 138
40 atgggtgcga  gagcgtcagt  attaagcggg  ggagaattag  atcgatggga  aaaaattcgg  60
   ttaaggccag  ggggaaagaa  aaaatataaa  ttaaaacata  tagtatgggc  aagcaggag  120
   ctagaacgat  tcgcagttaa  tcctggcctg  ttagaaacat  cagaaggctg  tagacaaata  180
   ctgggacagc  tacaaccatc  ccttcagaca  ggatcagaag  aacttagatc  attatataat  240
   acagtagcaa  ccctctattg  tgtgcataca  aggtagagaa  taaaagacac  caaggaagct  300
45 ttagacaaga  tagaggaaga  gcaaaacaaa  agtaagaaaa  aagcacagca  agcagcagct  360
   gacacaggac  acagcaatca  ggtcagccaa  aattacccta  tagtgcagaa  catccagggg  420
   caaatggtac  atcaggccat  atcacctaga  actttaaatg  catgggtaaa  agtagtagaa  480
   gagaaggctt  tcagcccaga  agtgataccc  atgttttcag  cattatcaga  aggagccacc  540
   ccacaagatt  taaacaccat  gctaaacaca  gtggggggac  atcaagcagc  catgcaaatg  600
50 ttaaaagaga  ccatactatg  ggaagctgca  gaatgggata  gagtgcattc  agtgcattgc  660
   gggcctattg  caccaggcca  gatgagagaa  ccaaggggaa  gtgacatagc  aggaactact  720
   agtacccttc  aggaacaaat  aggatggatg  acaaataatc  cacctatccc  agtaggagaa  780
   atttataaaa  gatggataat  cctgggatta  aataaaatag  taagaatgta  tagccctacc  840
   agcattcttg  acataagaca  aggaccaaag  gaacccttta  gagactatgt  agaccgggtc  900
55 tataaaactc  taagagccga  gcaagcttca  caggaggtaa  aaaattggat  gacagaaacc  960
   ttgtttggtc  aaaatgcgaa  ccagatttgt  aagactatct  taaaagcatt  gggaccagcg  1020
   gctacactag  aagaaatgat  gacagcatgt  cagggagtag  gaggaccggg  ccataaggca  1080
   agagtttttg  ctgaagcaat  gagccaagta  acaaattcag  ctaccataat  gatgcagaga  1140
   ggcaatttta  ggaaccaaaag  aaagatttgt  aagtgtttca  attgtggcaa  agaagggcac  1200
60 acagccagaa  attgcagggc  ccctaggaaa  aagggtgtgt  ggaaatgtgg  aaaggaagga  1260
   caccaaatga  aagattgtac  tgagagacag  gctaattttt  tagggaagat  ctggccttcc  1320
   tacaagggaa  ggccagggaa  ttttcttcag  agcagaccag  agccaacagc  cccaccagaa  1380

```

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa                                                1503

```

5

```

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

10

```

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

```

15

```

<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccattggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
accaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcgcccaaa 660
atgctgcttc gactgcacac ggtgcctctg gatgccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccagggttga cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgagt 960
ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                                1101

```

35

```

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

40

```

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

```

45

```

<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg ttccataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcagggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                                                219

```

50

```

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

```

55

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
        (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
        ist

```

60

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 150
ccacaugaag cagcagacu u 21.

```
<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

```
<210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

```
<210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

```
<210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
        komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
```

<400> 154
uccgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg uccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

<210> 172
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
60 (ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24